Aus der Forschungsabteilung für Elektronenmikroskopie
der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FIBRILLOGENESE IM UTERUSHORN DER SCHWANGEREN RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Leese
aus Perleberg

1966

Aus der Forschungsabteilung für Elektronenmikroskopie
der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FIBRILLOGENESE IM UTERUSHORN DER SCHWANGEREN RATTE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Leese
aus Perleberg

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt
Referent: Professor Dr. med. Willy Schwarz
Korreferent: Professor Dr. med. Wilhelm Masshoff

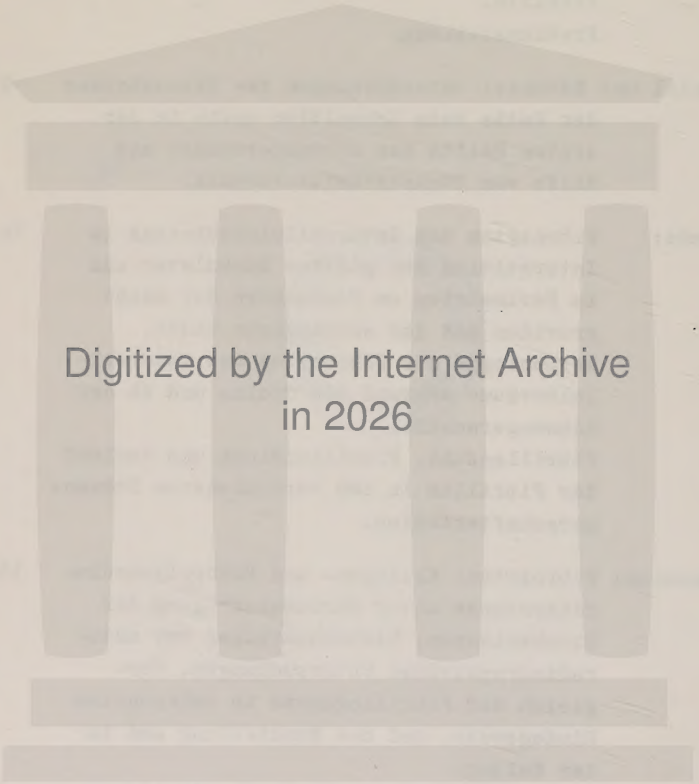
UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28. Oktober 1966

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Einleitung:	Literaturzusammenstellung über die licht- und elektronenmikroskopischen Ergebnisse der Fibrillogeneseforschung unter Berücksichtigung der Feinstruktur der Kollagenfibrille. Problemstellung.	1
Material und Methode:	Untersuchungen des Uterushornes der Ratte beim Normaltier sowie in der ersten Hälfte der Schwangerschaft mit Hilfe von Dünnstschnitt-Technik.	9
Befunde:	Fibrozyten und Interzellularsubstanz im Interstitium der glatten Muskulatur und im Perimetrium am Uterushorn der nicht graviden und der schwangeren Ratte. Morphologie der Fibrozyten und Interzellularräume während des Cyclus und in der Schwangerschaft. Fibrillenzahl, Fibrillendicke und Verlauf der Fibrillen in den verschiedenen Schwangerschaftsstadien.	10
Diskussion:	Fibrozyten: Kollagen- und Mukopolysaccharidsynthese unter Berücksichtigung der biochemischen, histochemischen und autoradiographischen Untersuchungen. Vergleich der Fibrillogenese in embryonalem Bindegewebe, bei der Wundheilung und in der Kultur. Interzellularräume und Interzellularsubstanz: Ihre Bedeutung in der Schwangerschaft.	15
Zusammenfassung:		21
Literaturverzeichnis:		22
Schema, Diagramm und Abbildungen:		39


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0087

Einleitung

Die Frage nach der Entstehung der Bindegewebsfibrillen hat schon mehrere Generationen von Histologen beschäftigt. Die Fasern des Bindegewebes waren die ersten Gebilde, die man bei der mikroskopischen Untersuchung der tierischen Gewebe zu sehen bekam. So fand schon ANTONY VAN LEEUWENHOEK die Bündel der kollagenen Fibrillen in den Sehnen. Die einzelnen kollagenen Fibrillen aber beobachtete zuerst G.R. TREVIRANUS (zitiert STUDNICKA 1952) im Jahre 1816. Als bald darauf auch die Zelle in den tierischen Geweben entdeckt wurde, stellte sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen bindegewebigem Interzellularraum und Zellen. Während die meisten Autoren darin übereinstimmen, daß die Fibroblasten die Eiweißstoffe für die fibrilläre Komponente der Bindegewebsfasern bilden, wie es später an Untersuchungen durch Fibroblastenkulturen bestätigt wurde (G. BAITSELL 1915, A. FISCHER 1927, A. MAXIMOW 1929, G. HASS und F.Mc DONALD 1940), konnten jedoch der Ort und der Mechanismus der Entstehung der Bindegewebsfasern und der Fibrillen nicht sicher geklärt werden. So liefen schon in den Jahren um 1870 Diskussionen darüber, ob die kollagenen Fibrillen intra- oder extrazellulär entstünden. A. ROLLET (1870) vertrat die Meinung, daß sich die Fibrillen zuerst intrazellulär bilden, mit den Worten: "Man könne leicht Zellen finden, welche ein körniges Protoplasma um den Kern erkennen lassen, um welches nach außen eine die ganze Zelle kapselartig umhüllende und die Form der langgestreckten Zelle selbst nachahmende Lage sich vorfindet, welche glänzender als der körnige Innenkörper und von feinen, wellig geschlungenen Fibrillen durchsetzt erscheint. Die letzteren laufen der Zelle entlang. An beiden Enden aber entsteht ein Aussehen, welches sich am Ende des am Rocken befindlichen Flachsbündels vergleichen läßt. Die der Mitte des Körpers näheren Fibrillen schieben sich im Vergleich mit denen der Peripherie näheren weiter gegen das Ende vor und es entsteht so ein schwanzartiges Bündelende (zitiert ZAWISCH

1957).

Zu den Hauptvertretern dieser sogenannten "intrazellulären" Theorie gehören SCHWAN (1839), FLEMMING (1897), SPULER (1897), ZACHARIADES (1898), von SZILY (1908) und TELLO (1922).
Aber inzwischen hatte eine andere, ebenfalls sehr alte Meinung, mehr Boden gewonnen. HENLE (1859), KÖLLIKER (1889), RANVIER (1889) und von EBNER (1896) vertraten eine extrazelluläre Genese der Bindegewebsfasern. Dieser Auffassung schlossen sich dann viele Autoren an: MERKEL (1909), FERGUSON (1912), BAITSELL (1915), GIERSBERG (1921), ALFEJEW (1926), MAXIMOW (1927), HUZELLA (1929), FISCHER (1930) und andere.

Durch Versuche an Gewebekulturen konnte MAXIMOW (1929) zeigen, daß sich Retikulumfasern ganz frei im Medium junger Thymuskulturen bilden. NAGEOTTE konnte dann 1927 Faserstrukturen aus Kollagenlösungen in vitro ausfällen. Dabei leugnete er aber keineswegs, daß in vivo die Zellen bei der Faserbildung eine Rolle spielen. DOLJANSKI und ROULET (1933) kamen bei ihren Gewebekulturuntersuchungen zu der Auffassung, daß die Bindegewebszellen einen Stoff produzieren, der dann extrazellulär für die Fibrillenbildung verantwortlich sei.

Aber schon um die Jahrhundertwende tritt eine andere Auffassung auf, die viel Verwirrung stiftete. HANSEN (1899) und MALL (1902) scheinen die ersten gewesen zu sein, die ein Endoplasma von einem stark verzweigten Exoplasma des Zelleibes unterschieden und im letzteren die Primärfibrillen, oder Teilstücke oder Filamente entstehen sahen. Dieses Exoplasma sollte dann zerfallen und dadurch die Fibrillen in den extrazellulären Raum freigeben. Auch FLEMMING (1901) schloß sich dieser Meinung an. Später war es dann STUDNICKA (1903), der diesen Begriff des Exoplasmas sehr stark ausdehnte und in die ganze Grundsubstanz mit einbezog, d.h. er lehnte eine strenge Trennung zwischen intra- und extrazellulärem Raum ab und sprach von einem Synexoplasma.

Weitere Verfechter dieser Lehre wurden LAGUESSE (1904, 1914, 1919, 1921), RANKE (1913), HUECK (1920) und WASSERMANN (1929).

Erst durch die Einführung des Elektronenmikroskopes, dessen Auflösungsvermögen bei etwa 10 Å (entsprechend der geringen Wellenlänge der Elektronenstrahlen von rund 10^{-8} mm) liegt, konnten diese strittigen Fragen der Bindegewebsmorphologie sicher geklärt werden.

Schon bei lichtmikroskopischer Betrachtung läßt sich feststellen, daß sich das kollagene Bindegewebe aus Zellen und einer organischen Interzellularsubstanz zusammensetzt. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte nun aber gezeigt werden, daß die Interzellularsubstanz des Bindegewebes als Elemente Kollagenfibrillen enthält und eine zwischengelagerte Kittsubstanz (cementing-substance), die sich mit den Fibrillen in einem dynamischen Gleichgewichtszustand befindet. SCHMITT, HALL und JAKUS (1942 in Amerika) und WOLPERS (1943 in Deutschland) gelang es mit Hilfe des Elektronenmikroskopes die von den Histologen schon lange vorausgesetzte submikroskopische Fibrille als die strukturelle Einheit der Bindegewebsfaser zu demonstrieren. Diese Autoren wiesen auch erstmals eine periodische Querstreifung in der Kollagenfibrille nach. Bei unbestimmter Länge und bei einer für jedes Organ und jede Altersstufe kennzeichnenden Dicke (SCHWARZ 1957, SCHWARZ et al. 1958 und WOLFF 1961) ist die Mikrofibrille durch regelmäßige Anordnung dunkler und heller Querbänder (SCHMITT et al. 1942, WOLPERS 1944 und GROSS 1950) ausgezeichnet. Die mittlere Länge der aus je einem dunklen und helleren Abschnitt bestehende Periode beträgt bei allen kollagenen Fibrillen im Durchschnitt 640 Å. Damit unterscheiden sich kollagene Fibrillen von anderen Proteinfäden z.B. des Fibrins, dessen Periodenlänge 250-300 Å beträgt (WOLPERS und RUSKA 1939, ZANDT und PORTER 1947). Diese elektronenmikroskopische Kollagenperiode entspricht der röntgenometrisch als Kleinwinkelinterferenz gefundenen

sogenannten Makroperiode von 640 Å, die von BAER (1942 und 1944) ermittelt wurde. GROSS (1950) hat die 640 Å-Periode geradezu als den "Fingerabdruck" des Kollagens bezeichnet. Weitere elektronenmikroskopische Arbeiten über die bindegewebige Interzellularsubstanz lieferten SCHWARZ (1953, 1955, 1957, 1960) und WASSERMANN (1956).

Nach Kontrastierung mit Schwermetallsalzen (Uranylacetat, PWS) gelingt es bei höherer Auflösung innerhalb einer Periode noch eine hochunterteilte Querstreifung darzustellen. Es konnten dabei bis zu 13 dunkle Bänder nachgewiesen werden (a_-e Streifen und Unterstreifen), die durch eine entsprechende Anzahl heller Zonen getrennt sind (NEMETSCHEK, GRASSMANN und HOFMANN 1955). Diese hochunterteilte Querstreifung kommt durch Anlagerung des Kontrastmittels an reaktive Gruppen zustande, die innerhalb der Fibrille in regelmäßigen Abständen angeordnet sind (GRASSMANN 1955, KÜHN, GRASSMANN und HOFMANN 1960, HODGE and SCHMITT 1960 und SCHMITT and HODGE 1960).

Die typische Kollagenfibrille ist wiederum aus fädigen Untereinheiten zusammengesetzt. Aus vergleichenden biochemischen-elektronenmikroskopischen Untersuchungen geht hervor, daß der Grundbaustein der Fibrillen das sogenannte Tropokollagenmolekül ist (GROSS, HIGHBERGER und SCHMITT 1954), das aus 3 in einer α-Helix gewundenen Polypeptidketten besteht. Dieses Makromolekül hat ein Molekulargewicht von 360 000, eine Länge von 2800 Å und einen Durchmesser von 14 Å (BOEDTKER und DOTY 1955, HODGE et al. 1960, HÖRMANN 1960, SCHMITT et al. 1960). Die Tropokollagenmoleküle lagern sich bei der Fibrillenbildung so aneinander, daß sie jeweils um 1/4 ihrer Länge gegeneinander versetzt sind. Dadurch kommt die typische Kollagenquerstreifung mit einer Perioden-Länge von 640 Å zustande (2800 Å : 4 ≈ 640 Å).

Die Bildung der kollagenen Eiweiße muß in proteinsynthetisierenden Zellen vor sich gehen. Die in Vitro-Versuche und auch autoradiographische Untersuchungen der letzten Jahre

haben bewiesen, daß der Fibroblast diese Syntheseleistung vollbringt (ROSS and BENDITT 1961, 1962a, 1962b, 1964, 1965; LINDNER 1963; REVEL and HAY 1963; GOLDBERG and GREEN 1964; ROHR 1965). Elektronenmikroskopisch zeichnen sich proteinbildende Zellen durch einen hohen Gehalt an membrangebundene Ribosomen (Palade-Granula) aus. An diesen Strukturen werden durch Vermittlung des messenger-RNS die Aminosäuren zu Polypeptidketten vereinigt. Auch in aktiven Fibroblasten ist dieses Zellorganell stark ausgeprägt (FITTON JACKSON 1957; GIESEKING 1959, 1960; MERKER 1960, 1961; PORTER 1959; SCHWARZ 1959, 1961, 1964; SCHWARZ et al. 1960, 1962). In Analogie zu anderen Zellarten muß also angenommen werden, daß hier die kollagenen Polypeptidketten gebildet und in die Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums eingeschleust werden. Unklar blieb bisher jedoch, auf welchem Wege und in welcher Form das Kollagen sezerniert wird. So werden vier verschiedene Möglichkeiten der Ausschleusung diskutiert. CAMPO and DZIEWIATKOWSKI (1962) und SHELDON et al. (1962) nehmen an, daß das Kollagenmaterial über das endoplasmatische Retikulum in den Golgi-Apparat gelangt und von hier, in Form kleiner Vesikel, nach außen abgegeben wird. Nach SCHWARZ (1960, 1961, 1964) und MERKER (1960, 1961) kann sich das erweiterte Hohlraumsystem des Ergastoplasmas der Zellmembran anlegen, mit ihr verschmelzen, nach außen öffnen und dann seinen Inhalt in den Extrazellularraum ausstoßen. Dabei bleibt die Kontinuität der Zellmembran vollständig erhalten. Drittens weisen KARRER (1960) und POLICARD et al. (1960) außerhalb der Zelle liegende Gebilde nach, die für sie in toto ausgestoßene Säckchen des endoplasmatischen Retikulums halten. Auch GOLDBERG and GREEN (1964) sind der Meinung, daß das endoplasmatische Retikulum mit seinem Inhalt in Form von Vesikeln in den Extrazellularraum abgegeben wird. Eine vierte Möglichkeit der Ausschleusung sieht GIESEKING (1959, 1960) in der Ausstoßung von Fibrillenvorstufen durch das Zytoplasma, wobei die Zellmembran sich vorübergehend auflöst. Danach soll sich das restliche Zytoplasma im perinukleären Zellbereich durch

Ausbildung einer neuen Zellmembran wieder gegen den interzellulären Raum hin abgrenzen. Auch konnte bis jetzt nicht geklärt werden, ob das Skleroprotein Kollagen die Zelle in Form von Polypeptidketten, Tropokollagenmakromolekülen oder von noch höheren Bausteinen verläßt.

Die bindegewebige Interzellularsubstanz besteht aber außerdem noch aus Mucopolysacchariden, Stoffen aus der Blutbahn und aus Stoffwechselprodukten der anliegenden Zellen. Auch die Bildung der Mucopolysaccharide muß auf Grund von in vitro Versuchen, histochemischen und autoradiographischen Untersuchungen in die Fibroblasten verlegt werden (GROSSFELD 1958; KNESE et al. 1961; MANCINI et al. 1961; DZIEWIATKOWSKI 1962; LINDNER 1963; PETERSON et al. 1964; ROSS and BENDITT 1965).

Der genaue Bildungsort innerhalb der Zelle ist jedoch noch umstritten. Offenbar spielt aber der Golgi-Apparat zumindest bei der Sekretion dieser Stoffe eine wichtige Rolle. Nach KNESE und KNOOP (1961) kommen in den erweiterten Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums die Mucopolysaccharide zusammen mit Kollagen vor.

Außerhalb der Zelle aggregieren die kollagenen Untereinheiten zu typischen Fibrillen, die eine verschiedene Dicke erreichen können. Ein Dickenwachstum kommt nicht durch Verschmelzung fertiger Fibrillen, sondern durch Anlagerung von Tropokollagenmolekülen an dünne Primärfibrillen zustande (Nukleation und Dickenwachstum) (JACKSON et al. 1960; WOOD 1962). Die Fibrillendicke, die für jedes Tier, Organ und Alter typisch ist, wird wesentlich beeinflußt von der umgebenden Kittsubstanz (MEYER 1960; SCHWARZ 1960). In der Endphase der Interzellularsubstanzbildung werden die Fibrillen zu Fasern geordnet, die dann Texturen bilden. Die Fibrillogenese im erweiterten Sinne muß also zum besseren Verständnis dieser Vorgänge in einzelne Abschnitte aufgeteilt werden:

1) Die intrazellulären Vorgänge, dazu gehört die Biosynthese

des Kollagens und der Mucopolysaccharide sowie die Ausschleusung dieser Substanzen.
2) Die extrazellulären Vorgänge. Sie führen über Filament-, Fibrillenbildung, Dickenwachstum der Fibrille, Faserbildung zur Textur des betreffenden Bindegewebes.
Schema 1 (nach SCHWARZ 1964) zeigt diese einzelnen Abschnitte der Fibrillogenese sehr anschaulich.

Die besprochenen elektronenmikroskopischen Befunde wurden erhoben an embryonalem Gewebe, bei der Wundheilung, bei der Granulombildung und in der Kultur. Aber auch im normalen Bindegewebe des ausgereiften Organismus gehen ständig Ab- und Aufbauprozesse vor sich (turnover). Diese Vorgänge konnten elektronenoptisch noch nicht exakt erfaßt werden. Zur Untersuchung der Fibrillogenese, die auch ständig unter normalen Bedingungen abläuft, eignen sich besonders die zyklischen Veränderungen in den hormonabhängigen Organen weiblicher Individuen. Als besonders günstiges Untersuchungsobjekt haben sich dabei die kleinen Laboratoriumstiere erwiesen, die diese hormonabhängigen Veränderungen in ausgeprägtem Maße zeigen (MERKER 1963). Während lichtmikroskopisch und in letzter Zeit auch elektronenoptisch das Endometrium mit seinem dichtmaschigen Fasernetz wiederholt Gegenstand morphologischer Untersuchungen gewesen ist und seine Veränderungen unter Sexualhormoneinfluß vielfach beschrieben wurde (HÖRMANN 1908; SEKIBA 1924; ALFEJEW 1926; LETTERER und MASSHOFF 1941; STAEMMLER 1953; DUBRAUSZKY et al. 1958, 1960, 1961; WESSEL 1959, 1960, 1961; WETZSTEIN et al. 1960; SCHÜLLER 1961 und HOFFMEISTER et al. 1961), liegen über das interstitielle Bindegewebe im Myometrium sowohl während des Zyklus als auch in der Schwangerschaft kaum Beobachtungen vor.

STIEVE (1925, 1929) schließt aus seinen Untersuchungen, daß im schwangeren Uterus neben einer starken Hypertrophie und Hyperplasie der Muskelzellen auch das Bindegewebe proliferiert. Er betont dabei besonders, daß die Bindegewebsveränderungen nicht einfach als Ödem oder Quellung zu

bezeichnen sind, sondern, daß sich dabei das ganze Gewebe grundlegend verändert. Es wird jungem Granulationsgewebe oder jugendlichem Bindegewebe ähnlich. Kurz, es zeigt schon in der ersten Zeit der Gravidität denjenigen Bau, den wir stets am Bindegewebe beobachten können, wenn sich an ihm lebhafte Wachstumsvorgänge abspielen. Daß eine Vermehrung des Kollagens stattfindet, zeigen die biochemischen Ergebnisse von HARKNESS and HARKNESS (1953, 1954), die ein Anwachsen des Kollagengehaltes am Uterushorn der schwangeren Ratte auf das 5-fache, annähernd proportional der Zunahme des Leergewichtes (Uterushorn ohne Frucht), beobachten konnten. Auch MAIBENCO (1960) und IVERSEN et al. (1963) fanden bei ihren Untersuchungen eine Zunahme der Interzellularsubstanz, sowohl der Fibrillen, als auch der Mucopolysaccharide.

Es soll deshalb die unter hormonellen Bedingungen im Myometrium des Uterushornes der schwangeren Ratte ablaufende Fibrillogenese elektronenmikroskopisch untersucht werden, um sie mit den bisher veröffentlichten Befunden vergleichen und um auf die noch ungeklärten Probleme eingehen zu können.

Material und Methode

Zur Gewinnung des Materials wurden schwangere Ratten durch Ätherinhalation getötet. Noch unter der Narkose entnahmen wir das Uterusgewebe und verifizierten die verschiedenen Schwangerschaftsstadien anhand der Embryonen. Die untersuchten Uteri stammten vom 3. bis 4., 7. bis 8., 12. bis 13. und 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft. Normale, nicht befruchtete weibliche Albino-Ratten desselben Alters und Gewichts, aber in verschiedenen Zyklusphasen (Diöstrus, Proöstrus, Östrus und Metöstrus) dienten als Kontrolltiere. Dieses lebendfrisch entnommene und zerkleinerte Gewebe wurde in einer 1%igen gepufferten O_sO_4-Lösung (p_H 7,42), die einen Saccharosezusatz enthielt, fixiert (eine Modifikation der bekannten Palade-Fixierung). Nach Auswaschung des überflüssigen Fixierungsmittels mit physiologischer NaCl-Lösung und anschließender Entwässerung durch eine aufsteigende Acetonreihe wurde das Material in dem Kunstharz Vestopal W eingebettet. Die Polymerisation trat bei 60°C nach 48 Std. ein. Zur Herstellung von Dünnstschnitten wurden die eingebetteten Objekte pyramidenförmig angespitzt und auf einem Porter-Blum-Mikrotom geschnitten. Die Schnittdicke betrug etwa 500 Å. Die Kontrastierung erfolgte mit 1%igem Uranylacetat oder 1%igem Bleihydroxyd oder doppelt mit beiden Lösungen.

Alle Aufnahmen wurden mit einem Siemens-Elmiskop I bei einer Strahlspannung von 80 kV hergestellt. Als Plattenmaterial dienten Elektronenhartplatten Größe 6,5 x 9 cm von der Firma Gevaert. Die Originalvergrößerung der Bilder betrug 5000 - 20 000.

Befunde

Die Wand des Rattenuterus besteht aus mehreren Schichten. Das Endometrium wird von einem einschichtigen Zylinderepithel gebildet, das sich in Form tubulärer Drüsen in die Tiefe einsenkt und dem subepithelialen Bindegewebe, einem lockeren Zellverband, in dem zahlreiche Gefäße eingelagert sind. Die Bindegewebszellen bilden sich hier während der Schwangerschaft zu Deziduazellen um. Nach außen schließt sich das Myometrium an, das aus glatten Muskelzellen unterschiedlicher Verlaufsrichtung besteht. Zwischen diesen Muskelzellen liegen Bindegewebsräume von wechselnder Breite und Länge. Unterhalb des Serosadeckepithels erstreckt sich wieder ein breiter Bindegewebsspalt (Perimetrium). In der folgenden Arbeit sollen nur die Fibrozyten und die Interzellularsubstanz des interstitiellen Bindegewebes des Myometriums und die unterhalb der Serosa gelegene Bindegewebsschicht berücksichtigt werden, da das Bindegewebe im Endometrium während der Schwangerschaft charakteristische Veränderungen aufweist, die bereits häufiger untersucht wurden.

Das elektronenmikroskopische Bild des nicht graviden Uterus zeigt folgenden Befund: Die Muskelzellen des Myometriums werden von einer Basalmembran umgeben, die den eigentlichen interstitiellen Raum begrenzt. Die Breite und der Inhalt dieses Raumes wechseln. Der Raum verschwindet an den Stellen völlig, wo die Muskelzellen enge Kontakte aufweisen, indem sich ihre Zellmembranen miteinander verzahnen. In den engen Zellularräumen lassen sich häufig bis auf einige Filamente, die von den Basalmembranen ausstrahlen keine elektronenoptisch sichtbaren Strukturen nachweisen (Abb. 1). An anderen Stellen kommen hier vereinzelte oder kleine Bündel aus wenigen Fibrillen vor, die 400 Å dick sind und eine typische Querstreifung aufweisen. In breiteren Interzellularspalten findet man dickere Bindegewebsfasern (Fibrillenbündel), die aus einer größeren Anzahl von Fibrillen zusammengesetzt sind. Im elektronenmikroskopischen Bild läßt sich mit Sicherheit aber keine bevorzugte Verlaufsrichtung darstellen.

Vereinzelt können hier Anschnitte kleiner Fibrozytenfortsätze nachgewiesen werden, die bei dreidimensionaler Rekonstruktion eine beträchtliche Länge haben müssen. Die breiten Interzellularräume enthalten die vaskulären und nervösen Gewebselemente sowie in wechselnder Zahl Zellen des Bindegewebes (Abb. 2). Die Fibrozyten haben überwiegend eine bipolare Form, wobei die Zytoplasmapole manchmal eine plumpe, in der Mehrzahl aber eine spindelige Gestalt zeigen. Die beiden Enden laufen häufig in einen, seltener in mehrere dünne Fortsätze aus. Diese haben in Querschnitten eine runde oder platte Form und sind auf langen Strecken im Schnitt zu verfolgen. Fortsätze, die von anderen Stellen des Zytoplasmaleibes ausgehen, sind nur selten zu beobachten. Der ovale Kern ist in der Längsachse der Zelle gestreckt und kann einzelne flache Einbuchtungen aufweisen. Er wird begrenzt von einer typischen Doppelmembran, die von Poren durchbrochen wird. Das elektronendichte Chromatinmaterial ist in Form aufgelockerter Plaques vorwiegend in der Peripherie des Kernes angeordnet. In Kernnähe ist häufig ein kleiner Golgi-Apparat nachzuweisen, der aus zwei bis vier flachen und kurzen Hohlräumen und einigen Vesikeln besteht. Hier findet man häufig auch einzelne elektronendichte Granula. Die runden bis ovalen Mitochondrien liegen in geringer Zahl unregelmäßig verstreut und enthalten nur wenige Cristae. Die besonders auffallende Zellstruktur der Fibrozyten ist das endoplasmatische Retikulum. Es besteht bei den wenig aktiven Bindegewebszellen des nicht schwangeren Uterus aus einzelnen membranbegrenzten abgeflachten sackförmigen Hohlräumen geringer Weite. Die Zytoplasmaseite der Membranen ist mit etwa 150 Å großen RNS-Granula, den sogenannten Ribosomen, besetzt. Die begrenzende Membran ist ca. 60 Å dick, die Weite der Hohlräume beträgt im Durchschnitt 80-90 mμ, ihre Länge 700-1500 mμ. Daneben kommen einzelne freie Ribosomen, kleine Vesikel und elektronendichte Lipoidtropfen vor.

In den breiten intermuskulären Bindegewebsräumen wird der interstitielle Raum durch die Basalmembran der Muskeln,

der Nerven und der Gefäße begrenzt. Er enthält zahlreiche Fibrillen, die in Basalmembrannähe, vorwiegend einzeln oder in kleine Bündel geordnet, vorkommen. In den übrigen Bezirken verlaufen die Fibrillen zu großen Bündeln gepackt als lichtmikroskopisch sichtbare Fasern (Abb 2). Die Fibrillen sind innerhalb eines Bündels relativ regelmäßig angeordnet. Die Entfernung der Achsen benachbarter Fibrillen beträgt durchschnittlich 550 Å. Die Verlaufsrichtung der Fibrillenbündel ist häufig wellenförmig, wodurch nur selten exakte Längsschnitte gelingen.
Die Bindegewebszone zwischen Muskelschicht und Serosa enthält zahlreiche Fibrillen, die zu dicken Bündeln geordnet sind. Diese Bündel werden durch zahlreiche Einzelfibrillen mit unregelmäßiger Verlaufsrichtung verbunden. Die Fibrozyten haben hier häufig eine plumpere Gestalt ohne eine deutlich bipolare Gliederung. Die Fortsätze können von verschiedenen Teilen des Zelleibes ausgehen. Die Menge und Struktur der Zellorganellen zeigt gegenüber den Fibrozyten des Muskelinterstitiums keine Unterschiede. Dieser Bindegewebsraum wird abgeschlossen durch die Basalmembran unterhalb der Serosadeckzellen.

Am 3. und 4. Tag der Schwangerschaft ist die Form der Fibrozyten unverändert (Abb. 3). Vereinzelt enthalten sie längere Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums, die untereinander in Verbindung stehen. Diese Vermehrung der Membransysteme des endoplasmatischen Retikulums ist am 7. und 8. Tag der Gravidität stark ausgeprägt (Abb. 4). Die Zellen können jetzt völlig ausgefüllt sein mit diesen Membransystemen, deren Weite nun 100 bis 150 mμ beträgt. Der Inhalt dieser Hohlräume weist ein mitteldichtes feingranuläres Material auf. Auch der Golgi-Apparat hat sich vergrößert, und die Zahl der Vesikel in seiner Umgebung ist deutlich vermehrt. Während dieser Entwicklung ist die Gestalt der Zellen deutlich plumper geworden, wenn auch die bipolare Form andeutungsweise erhalten bleibt. Die Zellmembran verläuft unregelmäßig und weist zahlreiche kleine Einbuchtungen und Fortsätze auf. Im Kern sind die sichtbaren Struk-

turen gleichmäßig verteilt und häufig heben sich ein bis zwei typische Nucleoli heraus. Am 12., 13. und 14. Tag der Schwangerschaft sind die Zellen noch plumper geworden und ihr bipolarer Aufbau geht verloren. Häufig sind hierbei polygonale Zellen zu beobachten. Die Hohlräume des eR sind in vielen Fällen so stark erweitert, daß man von Zisternen sprechen kann (Abb. 5). Diese sind ausgefüllt mit einem granulären oder feinfädigen Material mittlerer Elektronendichte. Auch der Golgi-Apparat hat sich weiter vergrößert und die Größe und Zahl seiner Vesikel hat zugenommen (Abb. 6). Der Kern ist jetzt oft sehr unregelmäßig geformt und weist tiefe Einstülpungen auf. Bei entsprechender Schnittrichtung kommen dann häufig zwei Kernteile zur Darstellung, die scheinbar nicht miteinander in Verbindung stehen. In Wirklichkeit handelt es sich hier aber um einen Kern, der durch eine tiefere Einstülpung zerklüftet ist.

Daneben kommen aber noch einzelne Fibrozyten vor, die diese Veränderung nicht mitgemacht haben und dann immer noch die typische langgestreckte, spindelige Form zeigen und nur wenige Zellorganellen enthalten.

In den größeren Bindegewebssepten zwischen den glatten Muskelbündeln werden während der Schwangerschaft vermehrt Fibrozytenfortsätze angeschnitten. Elektronenmikroskopisch läßt sich jedoch keine sichere Aussage darüber machen, ob es zu einer echten Vermehrung der Bindegewebszellen gekommen ist.

Auch die Interzellularsubstanz des Bindegewebes im muskulären und subserösen Interstitium läßt während der Schwangerschaft elektronenmikroskopisch faßbare Veränderungen erkennen. Am 3. bis 4. Tag der Schwangerschaft ist die strenge Bündelung der Fibrillen an vielen Stellen verlorengegangen. Die Packung der Fibrillen wird dabei weniger dicht und sehr unregelmäßig. Teilweise ist ein regelloser Verlauf der Fibrillen ohne besondere Vorzugsrichtung zu beobachten. Die von der interfibrillären Kittsubstanz ausgefüllten Räume

haben sich dabei erweitert. Die Dicke der Fibrillen schwankt hier zwischen 350 und 550 Å mit einem Maximum bei 450 Å (Diagramm 1). Die Feinstruktur der Fibrille hat sich in unserem Auflösungsbereich nicht verändert. Die engen Bindegewebsspalten zwischen den einzelnen Muskelzellen haben sich jedoch nicht wesentlich verbreitert (Abb. 7). Auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft treten an diesen Stellen keine Veränderungen auf (Abb. 8). In den größeren Bindegewebsräumen ist die Auflockerung der Interzellularräume weiter fortgeschritten. Zunehmend sind jetzt aber wieder eine größere Zahl von Fibrillen nachzuweisen, die vereinzelt auch eng gebündelt sein können. Solche Bündel sind besonders deutlich am 13. und 14. Tag der Schwangerschaft zu beobachten (Abb. 9). Ihre Packungsdichte entspricht dann ungefähr der im normalen Uterus beschriebenen. Daneben kommen aber auf weiten Strecken zahlreiche Einzelfibrillen vor, die einen regellosen Verlauf haben (Abb. 10 und 11). Die durchschnittliche Dicke der Fibrillen hat abgenommen. Sie liegt jetzt zwischen 250 und 400 Å bei einem Maximum von 300 Å (Diagramm 1).

In der Nähe der fibroblastenähnlichen Zellen finden sich am 7., 8. sowie 12., 13. und 14. Tag der Schwangerschaft kleine Ansammlungen dichten Materials, in denen bei höherer Auflösung Filamente von etwa 40 bis 80 Å Dicke nachgewiesen werden können. Ähnliche Plaques liegen auch der Zellmembran der Fibroblasten streckenweise an, so daß hier eine basalmembranähnliche Struktur entsteht (Abb. 12).

Diskussion

Die Fibrozyten im Interstitium der glatten Muskulatur und des subserösen Bindegewebes des Rattenuterus verändern sich in der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Kern und Zytoplasma vergrößern sich; dabei entwickelt sich ein stark ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum mit Ribosomenbesatz. Gleichzeitig verlängern und erweitern sich die Hohlräume des Golgi-Apparates, und die Zahl der Vesikel und Granula in ihrer Umgebung nimmt zu. Dieser morphologische Aufbau ist typisch für alle Zellen, die eine hohe Eiweißsynthese- und Sekretionsrate haben. Wie aus elektronenmikroskopischen, histochemischen, autoradiographischen und in Vitro-Versuchen hervorgeht, ist das spezifische Syntheseprodukt der Fibroblasten das Skleroprotein Kollagen. Darüber hinaus geht aus einigen dieser Versuche hervor, daß die Fibroblasten einen anderen Bestandteil der bindegewebigen Kittsubstanz, die Mucopolysaccharide, bilden, deren Synthese und Kopplung an Proteine im Golgi-Apparat vor sich gehen soll. (GROSSFELD 1958; KNESE et al. 1958, 1961; PEACH et al. 1961; CAMPO et al. 1962; SCHWARZ et al. 1962; REVEL et al. 1963; PETERSON and LEBLOND 1964; SCHWARZ 1964; ROSS et al. 1965 und andere). Es muß also angenommen werden, daß die Fibrozyten im Uterus der Ratte unter den speziellen hormonellen Bedingungen der Schwangerschaft aktiviert werden und vermehrt Kollagen und Mucopolysaccharide bilden. Eine gleichzeitige Vermehrung dieser Zellen konnte lichtmikroskopisch nachgewiesen werden (STIEVE, 1925, 1929). Die quantitative Erfassung solcher Vorgänge im Elektronenmikroskop ist jedoch außerordentlich schwierig. Aus einem ruhenden Fibrozyten wird unter den hormonellen Bedingungen in der Gravidität ein aktivierter Fibroblast. Die strenge Unterscheidung zwischen Fibrozyt, der sich durch seine kleine Zytoplasmamenge mit geringer Organellenzahl sowie durch seine spindelige Form auszeichnet, und dem beschriebenen aktiven Fibroblast (GUSEK, 1962) erscheint jedoch willkürlich. Auch der ruhende Fibrozyt stellt ständig Kollagenbau-

steine und Mucopolysaccharide für den Stoffwechsel der Fibrillen (tunrover) zur Verfügung. Im Fibroblasten ist diese Synthesefunktion nur gesteigert. Auf Grund dieser Untersuchungen können die kombinierten biochemisch-elektronenmikroskopischen Befunde der anderen Autoren bestätigt werden, wonach die Kollagensynthese an den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums vor sich geht (Lit. siehe MERKER 1963). In den Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums wird das Sekret dann gespeichert. In den zisternenartigen Erweiterungen ist es in elektronenoptisch sichtbarer Form nachzuweisen. Auch bei hoher Vergrößerung sind jedoch hier keine filamentären Strukturen zu erkennen. Es muß deshalb angenommen werden, daß das Kollagen hier noch in sehr niedermolekularer Form vorliegt. Die Mucopolysaccharidproteinkomplexe sind leider elektronenmikroskopisch nicht darzustellen. Die Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums könnten sich direkt nach außen öffnen und ihren Inhalt freigeben. Andererseits ist aber in Analogie zum Sekretionsmechanismus in anderen eiweißsezernierenden Zellen der Weg über den Golgi-Apparat und über die dort gebildetén Vesikel und Granula möglich. Vielleicht stehen der Zelle auch beide Wege zur Verfügung, dafür sprechen autoradiographische Untersuchungen mit markiertem Prolin (ROHR 1965). Hier wurde gezeigt, daß nur ein Teil des Sekretes im Golgi-Apparat nachgewiesen werden kann, der Rest muß aus dem endoplasmatischen Retikulum direkt in den interzellularen Raum geleitet werden. Unsere Untersuchungen lassen deutlich erkennen, daß eine Ausschleusung durch das freie Zytoplasma mit Auflösung der Zellmembran und peripherer Zellbestandteile (GIESEKING 1959, 1960) nicht vorkommt. Bei Betrachtung des Bildmaterials aus anderen Arbeiten scheint diese Annahme auch wenig wahrscheinlich. Eine fehlende Zellmembran kommt nur in schlecht fixiertem und schlecht eingebettetem Material vor, so daß es sich um ein Artefakt handeln dürfte. Auch das Vorkommen fibrillärer Kollagenstrukturen im Zytoplasma der Fibroblasten konnten wir niemals beobachten. Filamentbündel sind in einzelnen

Fibroblastenarten nachgewiesen worden (Gewebekultur, Hühnchenembryo), sie werden jedoch aus anderen Proteinen gebildet, die offenbar eine kontraktile Funktion bei der Bewegung der Zellen haben. Sie entsprechen den kontraktilen Proteinen, die bei der amöboiden Bewegung von Einzellern eine Rolle spielen (WOHLFAHRTH-BOTTERMANN 1961). Auf Grund dieser Befunde kann geschlossen werden, daß der Fibroblast das Kollagen in niedermolekularer Form abgibt und erst extrazellulär zu höheren Struktureinheiten aufbaut. Die elektronendichten Plaques an der Zellmembran und im übrigen interzellulären Raum stellen offenbar solche Kollagenvorstufen dar, aus denen dann, wie SCHWARZ et al. 1962 im einzelnen zeigen konnte, Kollagenfilamente und Fibrillen aufgebaut werden. Darüber hinaus muß noch angenommen werden, daß eine große Zahl isoliert liegender Tropokollagen-Moleküle im interzellularen Raum vorkommt. Filamente sind jedoch nur sehr selten im Bindegewebe des schwangeren Uterus nachzuweisen. Es muß deshalb geschlossen werden, daß der Zusammenschluß dieser Bausteine zu Fibrillen sehr schnell vor sich geht.

Auch das Dickenwachstum der Fibrillen kommt offenbar nicht durch Anlagerung von Filamenten zustande, sondern durch Anbau der elektronenmikroskopisch schlecht faßbaren Tropokollagen-Moleküle. Dieser Vorgang spielt sich weniger in der Nähe der Zellmembran ab, sondern hauptsächlich im übrigen interzellulären Raum. Die chemischen Eigenschaften und der Verlauf der Zellmembran spielen also keine ausschlaggebende Rolle bei der Bildung und Ausrichtung der Fibrillen. Auffällig ist in der ersten Hälfte der Schwangerschaft der sehr unregelmäßige Verlauf der Fibrillen, die in großen Arealen eine besondere Ausrichtung vermissen lassen. Offenbar wird die Textur erst in späteren Stadien der Schwangerschaft geprägt, wenn physikalische Kräfte, ausgelöst durch Muskelkontraktion, auf das Bindegewebe einwirken.

Zweifellos spielen aber bei der Bildung und beim Dickenwachstum der Fibrillen, sowie bei der Ausrichtung zu Fasern die chemische Zusammensetzung und das physikalische Verhal-

ten der Mucopolysaccharide in der Grundsubstanz eine wichtige Rolle (SCHWARZ 1960). Leider ist dieser wichtige Bestandteil der Kittsubstanz nicht direkt im Elektronenmikroskop darzustellen. Aus dem Verhalten ihrer Bildungszellen (Fibroblasten) und der Fibrillenpackung und der Textur können jedoch indirekte Schlüsse auf ihre Beschaffenheit gezogen werden. Am 3. bis 4. Tag der Schwangerschaft ist die Morphologie der Fibrozyten noch nicht wesentlich verändert, jedoch die interfibrillären Räume bereits erweitert. Diese Erweiterung kann deshalb nicht auf einer vermehrten Bildung von Kittsubstanz beruhen. In Analogie zu histochemischen Untersuchungen kann angenommen werden, daß der Depolymerisationsgrad der Kittsubstanz sich im Uterus in diesem Schwangerschaftsabschnitt ändert (NARIK 1960). Die niederpolymeren Mucopolysaccharidbausteine haben ein hohes Wasserbindungsvermögen, wodurch eine Erweiterung der interzellulären Räume zustande kommen kann (GERSCH and CATCHPOLE 1949; GÜNTHER et al. 1961). Die engen Interzellularräume zwischen einzelnen Muskelzellen zeigen solche Veränderungen nicht, da ein Kontakt zwischen den einzelnen Muskelzellen aufrechterhalten bleiben muß, wenn an diesen Kontaktstellen die muskuläre Erregungsleitung von Zelle zu Zelle vor sich gehen soll (EVANS et al. 1964). Depolymerisationserscheinungen der Mucopolysaccharide und vermehrte Wassereinlagerung sind deshalb bevorzugt an den weiten intermuskulären Räumen zu beobachten, wo keine Zellkontakte vorkommen. Dieses Verhalten ist ein weiterer Hinweis dafür, daß der Polymerisationsgrad und möglicherweise auch die Zusammensetzung nicht nur in Abhängigkeit von den Spezies, vom Alter und Organ wechselt, sondern auch in Abhängigkeit zur Lokalisation innerhalb eines Organs. Diese Veränderungen in der Grundsubstanz bereiten den Boden für die Eieinbettung vor. Sie ermöglichen neben einem besseren Stoffaustausch auch die Kapillarvermehrung und erleichtern eine Zellproliferation (MERKER 1963, GRAUMANN 1952, 1964). Die Ursachen, die diese Grundsubstanzveränderungen auslösen, sind weitgehend unbekannt. Es könnte sich z.B. um Verschiebungen im Ionengleichgewicht und im

p_H-Wert handeln, andererseits sind enzymatische Prozesse durch Ausschüttung von Hyaluronidase vermutet worden (GIBIAN 1959).

In den späteren Stadien der Schwangerschaft ist darüber hinaus noch eine zusätzliche Bildung von Mucopolysacchariden anzunehmen, da jetzt die Morphologie der Fibroblasten für eine Steigerung der Synthesefunktion spricht. Diese neugebildete Kittsubstanz liegt, wie aus Untersuchungen an embryonalen und narbigen Geweben bekannt ist, in niederpolymerer Form vor (SYLVEN 1938a, 1938b, 1941, 1945, GIBIAN 1959 und GRAUMANN 1964). Auch dadurch ist eine vermehrte Wasserbindung, die für diese Gewebe typisch ist, und damit eine Erweiterung der interzellulären und interfibrillären Räume zu erklären. Ob sich darüber hinaus in Analogie zu embryonalem Gewebe auch die Zusammensetzung der Mucopolysaccharide ändert, ist nicht sicher bekannt. Für eine qualitative Verschiebung innerhalb des Mucopolysaccharidspektrums, etwa im Sinne einer vermehrten Hyaluronsäureproduktion, könnte die Abnahme der Fibrillendicken, die Auflösung der strengen Fasertextur und das Auftreten von Cisternen des endoplasmatischen Retikulums sprechen. Dünne Fibrillen mit unregelmäßigem Verlauf sind in hyaluronsäurereichen Geweben (Nabelschnur, Cornea und Embryo) zu beobachten (SCHWARZ 1953a, 1953b, 1964a; KNESE und KNOOP 1961). Aber auch der Polymerisationsgrad der Grundsubstanzbausteine kann einen Einfluß auf die Fibrillendicke haben (CARSTEN et al. 1961, GÜNTHER et al. 1961). Allerdings konnte am 3. bis 4. Tag der Schwangerschaft keine Abnahme der Fibrillendicke beobachtet werden.

In den späteren Stadien der Schwangerschaft nimmt die Fibrillendicke jedoch deutlich ab. Ihr Maximum liegt jetzt bei 300 Å (normal 400 Å). Diese Linksverschiebung der Kurve spricht für eine starke Neubildung von Fibrillen. Dieses Verhalten ist auf Grund biochemischer Untersuchungen verständlich. Es konnte nachgewiesen werden, daß am Uterushorn der Ratte der Kollagengehalt zum Termin auf das Fünffache vom normalen ansteigt (HARKNESS and HARKNESS 1953, 1954).

Quantitative Kollagenbestimmungen am menschlichen Uterus demonstrieren eine Zunahme des Kollagengehaltes um ca. 800 % zum Zeitpunkt der Geburt gegenüber dem nicht graviden Uterus (MORRIONE and SEIFTER 1962).

Das neugebildete Kollagen polymerisiert zu dünnen Fibrillen, die typisch für junges Bindegewebe sind (SCHWARZ 1960). Der etwas flachere Abfall der Kurve nach rechts deutet darauf hin, daß noch einige Fibrillen von normaler Dicke vorhanden sind, die aber durch die große Zahl neugebildeter Fibrillen statistisch nicht ins Gewicht fallen.

Die geschilderten morphologischen Veränderungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft sind zweifellos hormonbedingt. Der genaue Angriffspunkt des Hormons ist jedoch noch nicht bekannt (Lit. siehe MERKER 1963).

Die Bedeutung der bindegewebigen Veränderungen für die Vermittlung der Hormonwirkung läßt sich jedoch gut erkennen. Die bindegewebige Interzellularsubstanz muß einmal aufgelockert werden, um den Stoffaustausch und Proliferationsvorgänge zu erleichtern. Darüber hinaus wird die bessere Verschiebung der einzelnen Gewebsbestandteile gegeneinander ermöglicht, die durch die Hypertrophie der Muskelzellen und das ständige Wachstum der Frucht erforderlich ist. Andererseits ist aber eine erhöhte Festigkeit zum Auffangen des vergrößerten Innendruckes und zum Geburtsakt nötig. Deshalb wird auch in verstärktem Maße Kollagen gebildet und zu Fibrillen zusammengeschlossen.

Alle Bestandteile der Uteruswand reagieren also auf den Hormonreiz der Schwangerschaft gleichsinnig. Auch das Gewebe im Uterus ist somit als funktionelles Histion zu betrachten (LETTERER und MASSHOFF 1941, MASSHOFF 1939, 1955).

Zusammenfassung

An Hand der vorliegenden Literatur wird ein kurzer Überblick über die Fibrillogeneseforschung von der Mitte des vorigen Jahrhunderts bis in die Gegenwart gegeben.

Uteri von Ratten wurden am 3. bis 4., 7. bis 8., 12., 13. und 14. Tag der Schwangerschaft elektronenmikroskopisch untersucht,und das Verhalten der Fibrozyten und der Interzellularsubstanz im Interstitium der glatten Muskulatur und im Bindegewebe unterhalb der Serosa beobachtet. Am 3. bis 4. Tag der Schwangerschaft erweitern sich die breiten intermuskulären Bindegewebsräume. Dagegen zeigen die engen Interzellularräume zwischen den einzelnen Muskelzellen solche Veränderungen nicht. An den Fibrozyten und Fibrillen sind noch keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten. Aber bereits am 7. bis 8. Tag der Schwangerschaft ist das endoplasmatische Retikulum in den Fibrozyten stark ausgeprägt. Am 12., 13. und 14. Tag der Gravidität ist die Erweiterung der breiten interstitiellen Räume noch ausgeprägter, während auch in diesen Stadien der Schwangerschaft die engen Interzellularräume zwischen den einzelnen Muskelzellen keine Erweiterung zeigen. Gleichzeitig erfahren die Fibroblasten eine Aktivitätssteigerung. Sie vergrößern sich, nehmen polygonale Gestalt an und enthalten reichlich Membranstrukturen des rauhen endoplasmatischen Retikulums und einen vergrößerten Golgi-Apparat. Die Hohlräume des eR sind in vielen Fällen so stark erweitert, daß man von Zisternen sprechen kann. Sie sind ausgefüllt mit einem granulären oder feinfädigen Material. Die Zellen bilden jetzt vermehrt Kollagen und Mukopolysaccharide. Die neugebildeten Fibrillen sind dünner (300 Å, normal 400 Å) und ihr Verlauf wird unregelmäßiger. Die Bedeutung dieser Vorgänge für Veränderungen der anderen Gewebsbestandteile des Uterus wird diskutiert.

ALFEJEW, S.: Über die embryonale Histogenese der kollagenen und rètikulären Fasern des Bindegewebes bei Säugetieren. Zeitschr. f. Zellforsch. 3, 149-168 (1926)

BAITSELL, G.: The origin and structure of a fibrous tissue which appears in living cultures of adult frog tissue. J. of exp. Med. 21, 455 (1915)

BEAR, R.S.: Long X-ray diffraction spacings of collagen. J. Am. Chem. Soc. 64, 727 (1942)

BEAR, R.S.: X-ray diffraction studies on protein fibers.I. The large fiber axis period of collagen. J. Am. Chem. Soc. 66, p. 1297-1305 (1944)

BOEDTKER, H. and DOTY, P.: On the nature of structural element of collagen. J. Am. Chem. Soc. 77, 248-250 (1955)

CAMPO, R.D. and DZIEWIATKOWSKI, D.D.: Intracellular synthesis of protein-polysaccharides by slices of bovine costal cartilage. J.biol.chem. 237, 2729-2735 (1962)

CARSTEN, P.M., MERKER, H.-J. und GÜNTHER, TH.: Über den Einfluß von Nebennierenrinden-Hormonen auf Fibrillen und Kittsubstanz der Haut. Z. Naturforsch. 16b, 679-683 (1961)

DOLJANSKI, L. und ROULET, F.: Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille. Virch. Arch. 291, 260 (1933)

DUBRAUSZKY, V. und SCHMIDT, H.: Mikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Gitterfasersystem der Corpusmucosa während des Cyclus und der Gestation.
Arch.Gynäk. 191, 212-223 (1958)

DUBRAUSZKY, V. und SCHMIDT, H.: Die Entstehung der Bindegewebsfibrillen im Korpusendometrium.
Gynäkologia (Basel) 150, 103-112 (1960)

DUBRAUSZKY, V. und POHLMANN, G.: Die Ultrastruktur des Korpusendometriums während des Cyclus.
Arch.Gynäkol. 196, 180-199 (1961)

DZIEWIATKOWSKI, D.D.: Intrazellularsynthesis of chondroitin sulfate.
J.Cell.Biol 13, 359-364 (1962)

v. EBNER, V.: Die chorda dorsalis der niedrigen Fische und die Entwicklung des fibrillären Bindegewebes.
Zeitschr.f.wiss.Biol. 62, 469-526 (1896)

EVANS, D.H.L. and EVANS, E.M.: The membrane relationships of smooth muscles: An electron microscope study.
J.Anat.(Lond.) 98/1, 37-46 (1964)

FERGUSON, J.: The behavior and relations of living connective tissue cells in the fines of fish embryos with special reference to the histogenesis of the collagenous or white fibers.
Am.J.Anat. 13, 129-150 (1912)

FITTON JACKSON, S.: The fine structure of developing bone in the embryonic fowl.
Proc.Royal.Soc.B 146, 270-280 (1957)

FITTON JACKSON, S. and SMITH, R.H.: Studies on biosynthesis of collagen. I. The growth of fowl osteoblasts and the formation of collagen in tissue cultures. J.Biophys.Biochem. Cytl. 3, 897-912 (1957)

FISCHER, A.: Umwandlungen von Fibroblasten zu Makrophagen in vitro. Arch.f.exp.Zellf. 3, 345 (1927)

FISCHER, A.: Regeneration. Versuche an Gewebekulturen in vitro. Virch.Arch. 279, 94-136 (1931)

FLEMMING, W.: Die Histogenese der Stützsubstanzen der Bindesubstanzgruppe. In O. Hertwigs Handbuch d. vergleichenden Entwicklungslehre Bd. 3/2 Kap.III S.1-18 (1906)

FLEMMING, W.: Über die Entwicklung der kollagenen Bindegewebsfibrillen bei Amphibien und Säugetieren. Arch.Anat.u.Physiol., Anat.Abt. 171-190 (1897)

GERSCH, J. and CATCHPOLE, H.R.: The organisation of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. Amer. J. Anat. 85, 457-521 (1949)

GIBIAN, H.: Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie. 4.Bd. Mukopolysaccharide und Mukopolysaccharidasen. Franz Deudicke Wien (1959)

GIERSBERG, H.: Eihüllenbildung bei Reptilien nebst einer Untersuchung über die Entstehung von Bindegewebsfasern und Faserstrukturen. Biol.Ztbl. 41, Nr.4 145-165 (1921)

GIESEKING, R.: Über die fasrige Differenzierung des Mesenchyms im frühen Stadium der Entwicklung. Vhdl. Dt. Ges. Path. 43.Tg. 56-60 (1959)

GIESEKING, R.: Elektronenoptische Beobachtungen an Fibroblasten. In: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes (Ed.Hauss u. Losse). 2. Symp. d. Med.Klinik Münster. S.131-150 Thieme Verlag Stuttgart 1960

GOLDBERG, B. and GREEN, H.: An analysis of collagen secretion by established mouse fibroblast lines. J.Cell.Biol. 22, 227-258 (1964)

GRASSMANN, W.: Unsere heutige Kenntnis des Kollagens. Das Leder 6, 241-261 (1955)

GRAUMANN, W.: Die Histotopik von Polysaccharidverbindungen während der Eiimplantation. Verh. d. Anat. Ges. 50, 227-233 (1952)

GRAUMANN, W.: Polysaccharide. Handb. der Histochemie Bd.II/2 Gustav Fischer-Verlag. Stuttgart 1964

GROSS, J.: A study of certain connective tissue components with the electron microscope. Ann.New York Acad.Sci. 52, Art.7, 964-970 (1950)

GROSS, J., HIGHBERGER, J.H. and SCHMITT, F.O.: Collagen structures considered as states of aggregation of kinetic units. The tropocollagen particle. Proc.Nat.Acad.Sci.Washington 40, No. 8, S.679-688 (1954)

GROSSFELD, H.: Studies on production of hyaluronic acid in tissue cultures. Exp.Cell.Res. 14, 213-216 (1958)

GÜNTHER, TH., DULCE, H.J. und SCHÜTTE, E.: Über den Einfluß der Nebenniere auf den Wasser-, Elektrolyt- und Mukopolysaccharidgehalt der Haut. Naunyn-Schmiedeb.Arch. 242, 201-206 (1961)

GUSEK, W.: Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 64, Fischer Verlag, Stuttgart (1962)

HANSEN, C.C.: Über die Genese einiger Bindegewebsgrundsubstanzen. Anat.Anz. 16, 417-438 (1899)

HARKNESS, M.L.R.and HARKNESS, R.D.: Collagen in the reproductive tract of the rat during pregnancy and lactation. J.of Physiol. 120, p.7-8 (1953)

HARKNESS, M.L.R.and HARKNESS, R.D.: The collagen content of the reproductive tract of the rat during pregnancy and lactation. J.of Physiol. 123, 492-500 (1954)

HASS, G. and DONALD, F.: Studies of collagen I. The production of collagen in vitro under variable experimental conditions. Am.J.Pathol. 16, 525-548 (1940)

HENLE, J.: Cit. bei Zawisch 1957
Die Morphogenese der Kollagenen Fibrille. Acta anat. 29, 143-208 (1957)

HODGE, A.J. and SCHMITT, F.O.: Principles of ordering in fibrous systems. 4.Internat. Kongress f. Elektr. Mikroskopie, Berlin 9/58, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960 S.119-139.

HÖRMANN, H.: Struktur und Wachstum des Kollagens. Grundfr.aus der Silikoseforsch.4.Bd., S.205-229 (1960)

HÖRMANN, K.: Über das Bindegewebe der weiblichen Geschlechtsorgane. III. Die Bindegewebsfasern.
Arch.Gynäk. 86, 404-433 (1908)

HOFFMEISTER, H. und SCHULZ, H.: Lichtoptische und elektronenoptische Befunde am Endometrium der geschlechtsreifen Frau während der Proliferations- und Sekretionsphase unter besonderer Berücksichtigung der Faserstrukturen.
Beitr.pathol.Anat.u.allg.Pathol. 124, 415-446 (1961)

HUECK, W.: Über das Mesenchym. Die Bedeutung seiner Entwicklung und seines Baues für die Pathologie.
Beitr.Pathol. 66, 330-376 (1920)

HUZELLA, TH.: Der Entstehungsmechanismus und die organisatorische Bedeutung der Gitterfasersysteme.
Roux Arch. 116, 430-437 (1929)

HUZELLA, TH.: Die zwischenzellige Organisation auf der Grundlage der Interzellulartheorie und der Interzellularpathologie.
Jena-Verlag G. Fischer 1941

IVERSEN, O.H. and CHRISTENSEN, H.E.: Light- and electron-microscopic investigations of the uterine connective tissue in pregnant guinea pigs.
Acta pathol. et microbiol. scandinavia Vol. 57 Fasc. 4, 415-426 (1963)

JACKSON, D.S. and BENTLEY, J.P.: On the significance of extractable collagen.
J.biophys. biochem. Cytol. 7, 37-42 (1960)

KARRER, H.E.: Electron microscope study of developing chick embryo aorta.
J.ultrastruc.Res. 4, 420-454 (1960)

KNESE, K.-H. und KNOOP, A.-M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die periostale Osteogenese. Zschr.f.Zellforsch. 48, 455-478 (1958)

KNESE, K.-H. und KNOOP, A.-M.: Über den Ort der Bildung des Mukopolysaccharid-Proteinkomplexes im Knorpelgewebe. Zschr.f.Zellforsch. 53, 201-258 (1961)

KÖLLIKER, A.: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6.Aufl.Bd.I, Engelmann Leipzig 1889

KÜHN, K., GRASSMANN, W. and HOFMANN, U.: Über den Aufbau der Kollagenfibrille aus Tropokollagenmolekülen. Naturwissensch. 47, 258-259 (1960)

LAGUESSE, E.: Cit.bei A.Maximow 1927. Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In: Möllendorff, Handb.d.histol.Anat.d. Menschen. Die Gewebe II/I, Springer-Verlag 1927

LETTERER, E. und MASSHOFF, W.: Funktionelle Diagnostik der Uterusschleimhaut. Dtsch.med.Wschr. 67, 859-865 (1941)

LINDNER, J.: Über die Synthese der organischen Interzellularsubstanz in Knorpel und Knochen. Verhdl.d.dtsch.Gesellsch.f.Pathol. 47.Tg. S.150-157 (1963)

MAIBENCO, H.G.: Connective tissue changes in postpartum uterine involution in the albino rat. Anat.Record 136, 59-65 (1960)

MALL, F.: On the development of the connective tissue from the connective tissue syncytium. Am.J.Anat.I, 329-365 (1902)

MANCINI, R.E., VILAR, O., STEIN, E. and FIORINI, H.: A histochemical and radioautographic study of the participation of fibroblasts in the production of mucopolysaccharides in connective tissue.
J.Histochem.Cytochem. 9, 278-291 (1961)

MASSHOFF, W.: Kritische pathologisch-anatomische Betrachtungen an Hand eines großen Materials von Uterusschleimhäuten.
Zbl. Pathol. 72, 308 (1939)

MASSHOFF, W.: Die physiologische Regeneration.
In: Handb.d.allg.Pathol.Entwicklung und Wachstum, Bd.6/I Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955, S.441-504

MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe.
In: Möllendorff, Handb.d.histol.Anat.d. Menschen. Die Gewebe II/I, Springer-Verlag 1927

MAXIMOW, A.: Über die Entwicklung argyrophiler und kollagener Fasern in Kulturen von erwachsenem Säugetiergewebe.
Zschr.mikros.-anat.Forsch. 17, 625-659 (1929)

MERKEL, F.: Betrachtungen über die Entwicklung des Bindegewebes.
Anat. Hefte 38, 323-392 (1909)

MERKER, H.-J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 297, 411-423 (1961)

MERKER, H.-J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in der Haut menschlicher Embryonen. Z.f.Zellforsch. 53, 411-430 (1961a)

MERKER, H.-J.: Die Veränderungen der Rattenvagina im Zyklus und unter experimentellen Bedingungen. Habilitationsschrift, Berlin 1963

MEYER, K.: Struktur und Biologie der Polysaccharidsulfate im Bindegewebe. In: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes (Hrsg. Hauss und Losse) Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, S.12-19

MORRIONE, TH.G. and SEIFTER, S.: Alteration in the collagen content of the human uterus during pregnancy and post partum involution. J.Exp.Med. 115/2, 357-365 (1962)

NAGEOTTE: Cit. bei Maximow 1927. Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In: Möllendorff, Handb.d.histol.Anat.d. Menschen. Die Gewebe II/I, Springer-Verlag 1927

NARIK, G.: Histochemische Darstellung der Schwangerschaftsveränderungen des Myometriums. Zeitschr.f.Geburtsh.u.Gynäkol. 155, 329-335 (1960)

NEMETSCHEK, TH., GRASSMANN, W. und HOFMANN, U.: Über die hochunterteilte Querstreifung des Kollagens. Zeitschr.Naturforsch. 10b/2, 61-68 (1955)

PEACH, R., WILLIAMS, G. and CHAPMANN, J.A.: A light and electron optical study of regenerating tendon. Amer.J.Pathol. 38, 495-513 (1961)

PETERSON, M. and LEBLOND, C.P.: Synthesis of complex carbohydrates in the golgi region as shown by radioautography after injection of labeled glucose. J.Cell.Biol. 21, 143-148 (1964)

POLICARD, A., COLLET, A. et PREGERMAIN, S.: Etude inframicroscopique de certains processus d'elaboration proteique au cours des reactions inflammatoires aseptiques. Zeitschr.f.Zellforsch. 52, 516-528 (1960)

PORTER, K.R. and PAPPAS, G.D.: Collagen formation by fibroblasts of the chick embryo dermis. J.Biophys.Biochem. Cyt. 5, 153-166 (1959)

RANKE, O.: Neuere Kenntnisse und Anschauungen von dem mesenchymalen Syncytium und seinen Differenzierungsprodukten unter normalen und pathologischen Bedingungen. Sitzungsber. der Heidelberger Akad. der Wiss.Abt.B, Abhandlung 3 (1913)

RANVIER, L.: Traite technique d'histologie. Paris Librairie F. Savy 1889

REVEL, J.P. and HAY, E.D.: An autoradiographic and electron microscopie study of collagen synthesis in differentiating cartilage. Z.Zellforsch. 61, 110-144 (1963)

ROHR, H.: Die Kollagensynthese in ihrer Beziehung zur submikroskopischen Struktur der Osteoblasten (elektronenmikroskopisch autoradiographische Untersuchungen mit Tritium markierten Prolin). Virch.Arch.path.Anat. 338, 342-354 (1965)

ROLLET, A.: Cit.bei Zawisch, C. 1957. Die Morphogenese der Kollagenen Fibrille. Acta anat. 29, 143-208 (1957)

ROSS, R. and BENDITT, E.P.: Wound healing and collagen formation. I.Sequential changes in compenents of guinea pig skin wounds observed in the electron microscope. J.Biophys.Biochem.Cytol. 11, 677-700 (1961)

ROSS, R. and BENDITT, E.P.: 2.Fin structure in experimental Scurvy. J.Cell.Biol. 15, 533-551 (1962a)

ROSS, R. and BENDITT, E.P.: 3.A quantitative radioautographie. Study of the utilization of Proline-H^3 in wounds from normal and scorbutic guinea pigs. J.Cell.Biol. 15, 99-108 (1962b)

ROSS, R. and BENDITT, E.P.: 4.Distortion of ribosomal patterns of fibroblasts in scurvy. J.Cell.Biol. 22, 365-389 (1964)

ROSS, R. and BENDITT, E.P.: 5.Quantitative electron microscope radioautographic observations of proline-H^3 utilization by fibroblasts. J.Cell.Biol. 27, 83-106 (1965)

SCHMITT, F.O., HALL, C.E. and JAKUS, M.A.: Electron microscope investigations of the structure of collagen. J.Cellul.a.Comp.Physiol. 20, 31-33 (1942)

SCHMITT, F.O. and HODGE, A.J.: Das Tropokollagen-Makromolekül und die Eigenschaften seiner geordneten Aggregationsform. Das Leder, 11, 74-91 (1960)

SCHÜLLER, E.: Epithelien und Stromazellen des menschlichen Endometriums. Arch.Gynäk. 196, 49-66 (1961)

SCHWANN, TH.: Cit. bei Studnicka 1952.
Die Entwicklung der Bindegewebsfibrillen (Desmofibrillen).
Ergeb.d.Anat.u.Entwicklungsgesch. 34, 402-498 (1952)

SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Aufbau der Sklera und der Cornea des Menschen.
Zeitschr.f.Zellforsch. 38, 26-49 (1953a)

SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Differenzierung der Cornea- und Sklerafibrillen des Menschen.
Zeitschr.f.Zellforsch. 38, 78-86 (1953b)

SCHWARZ, W.: Über die Morphologie der verschiedenen Bindegewebsfasern unter besonderer Berücksichtigung des Kollagens.
In: Grundfragen der Silikoseforsch., Sonderbd.I S.173-184. Bergbau Berufsgenossenschaft, Bochum 1955

SCHWARZ, W.: Morphology and differentation of the connective tissue fibres.
In: Connective tissue, a Symposium by Cioms (ed.by Tunbridge), p.144-156.
Oxford: Blackwell Sci.Publ.1957

SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Bildung der elastischen Membranen in der embryonalen Aorta des Menschen.
Verhdl.d.Anat.Ges. 56, 308-320 (1959)

SCHWARZ, W.: Heutige Vorstellungen über die ultramikroskopische Struktur des Bindegewebes.
In: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes (ed. Hauss u. Losse). Thieme-Verlag Stuttgart 1960 S.106-130

SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Aufbau und die Bildung der Sehne. Sonderdruck aus Verhdl.Dtsch.Orthopäd.Ges. 48.Kongr. Berlin, S.38-44. Enke-Stuttgart 1961

SCHWARZ, W.: Electron microscopical studies of the fibrillogenesis in the human cornea. In: The structure of the eye (ed.by Smelser), p.393-404. New York and London: Academie Press 1961

SCHWARZ, W.: Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern. Arch.der Biologie (Liege) 75, 3-4, 369-396 (1964)

SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Whartonschen Sulze menschlicher Embryonen. Verhdl.d.Anat.Ges.(1964a), S.102-113

SCHWARZ, W. und MERKER, H.-J.: Lichtmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen über die Entwicklung der entodermalen und mesenchymalen Lungenlage des Menschen. Beitr.z.Silikoseforsch.3.Sonderbd.(1958), S.103-117

SCHWARZ, W. MERKER, H.-J., JAHNKE, A. und HOFMANN, M.: Wachstum und Altern des Bindegewebes. Berliner Medizin. Festschrift S.88-90 (1958)

SCHWARZ, W. und MERKER, H.-J.: Die Fibrillogenese in verschiedenen Bindegewebsformen des menschlichen Embryos. Beitr.Silikoseforsch. 4.Sonderbd. S.231-247 (1960)

SCHWARZ, W., MERKER, H.-J. und KUTZSCHE, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in Fibroblastenkulturen. Zeitschr.f.Zellforsch. 56, 107-124 (1962)

SEKIBA, D.: Zur Morphologie und Histologie des Menstruationszyklus. Arch.Gynäk. 121, 36-60 (1924)

SHELDON, H. and KIMBALL, F.B.: Studies on cartilage.III. The occurence of collagen within vacuoles of the golgi apparatus. J.Cell.Biol., 12, 599-613 (1962)

SPULER, A.: Beiträge zur Histologie und Histiogenese der Binde- und Stützsubstanzen. Anat.Hefte 7, 117-160 (1897)

STAEMMLER, M.: Untersuchung über die Bedeutung der Gitterfasern im Stroma der Uterusschleimhaut. Arch.Gynäk. 182, 445-460 (1953)

STIEVE, H.: Die Schwangerschaftsveränderungen der menschlichen Scheide. Verhdl.d.Anat.Ges. (1925), S.80-87

STIEVE, H.: Die Neubildung von Muskelzellen in der Wand der schwangeren Gebärmutter. Verhdl.d.Anat.Ges. (1929), S.27-35

STIEVE, H.: Cit.R.Schröder. Die weiblichen Genitalorgane. Aus: Handbuch der mikrosk. Anatomie des Menschen von W.v.Möllendorff. Bd. 7/1 S.329-556, Springer-Verlag Berlin (1930)

STUDNICKA, F.K.: Die Organisation der lebenden Masse. In: v.Möllendorff' Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd.I/1, S.421-558, Springer-Verlag (1929)

STUDNICKA, F.K.: Die Entwicklung der Bindegewebsfibrillen (Desmofibrillen). Ergeb.d.Anat.u.Entwicklungsgesch. 34, 402-498 (1952)

SYLVÉN, B.: Über das Vorkommen von metachromatischer Substanz in wachsendem Gewebe und ihre Bedeutung. Klin.Wschr. 1545-1547 (1938a)

SYLVEN, B.: Über die Elektivität und die Fehlerquellen der Schleimfärbung mit Mucicarmin im Vergleich mit metachromatischer Färbung. Virchows Arch.path.Anat. 303, 280-294 (1938b)

SYLVEN, B.: Über das Vorkommen von hochmolekularen Esterschwefelsäuren im Granulationsgewebe und bei der Epithelregeneration. Acta chir.scand. 86, (Suppl.66), 5-151 (1941)

SYLVEN, B.: The occurence of ester sulphuric acids of the uterine corpus mucosa under certain pathological conditions. Acta Obstet.Gynec.scand. 25, 202-210 (1945)

v.SZILY, A.: Entstehen eines fibrillären Stützgewebes im Gewebe und dessen Verhältnis zur Glaskörperfrage. Anat.Hefte 35, 649-757 (1908)

TELLO, F.: Das argentophile Netz der Bindegewebszellen. Ztschr.f.Anat.u.Entwicklungsgesch. 65, 204-225 (1922)

TREVIRANUS, G.R.: Cit.Studnicka 1952.
Die Entwicklung der Bindegewebsfibrillen (Desmofibrillen).
Ergeb.d.Anat.u.Entwicklungsgesch. 34, 402-498 (1952)

WASSERMANN, F.: In: Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anat.d.Menschen I/2 Springer-Verlag Berlin (1929)

WASSERMANN, F.: Über die derzeitige Kenntnis vom Feinbau und der Bildung der interzellulären Structuren des Bindegewebes.
Verhdl.d.Anat.Ges., S.97-117 (1954)

WASSERMANN, F.: The intercellular components of connective tissue: Origin, structure and interrelationship of fibers and ground substance.
Ergebn.Anat.u.Entwickl.-Gesch. 35, 240-333 (1956)

WESSEL, W.: Die menschlichen Deciduazellen und ihre "Kollageneinschlüsse" im Elektronenmikroskop.
Virchows Archiv 332, 224-235 (1959)

WESSEL, W.: Das elektronenmikroskopische Bild menschlicher endometrialer Drüsenzellen während des menstruellen Cyklus.
Zeitschr.f.Zellforsch. 51, 633-657 (1960)

WESSEL, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Drüsenzellen der menschlichen Decidua.
Arch.Gynäkol. 196, 307-321 (1961)

WETZSTEIN, R. und WAGNER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am menschlichen Endometrium.
Anat.Anzeiger 108, 362-375 (1960)

WOHLFAHRTH-BOTTERMANN, K.E.: Cytologische Studien 8: Zum Mechanismus der Cytoplasmaströmung in dünnen Fäden. Protoplasma 54, 1-26 (1961)

WOLFF, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Altersveränderungen am interstitiellen Bindegewebe des menschlichen Herzens. Zeitschr.f.Rheumaforsch. 20, 175-195 (1961)

WOLPERS, C.: Kollagenquerstreifung und Grundsubstanz. Klin.Wschr. 22, 624-626 (1943)

WOLPERS, C.: Die Querstreifung der kollagenen Bindegewebsfibrille. Virchows Arch. 312, 292-302 (1944)

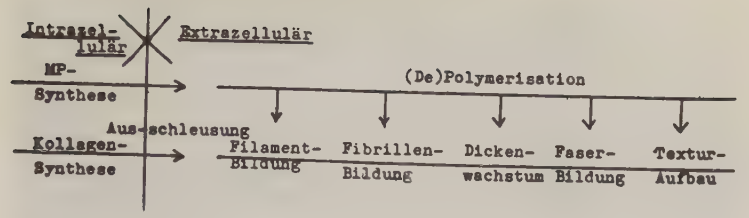
WOLPERS, C. und RUSKA, H.: Strukturuntersuchungen zur Blutgerinnung. Klin.Wschr. 18/2, 1077-1081 (1939)

WOOD, G.C.: The heterogenety of collagen solution. Biochem.J. 82, 2p-3p (1962)

ZACHARIADES, P.: Cit.bei A.Maximow 1927. Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In: Möllendorff, Handb.d.histol.Anat. d.Menschen. Die Gewebe II/I, Springer-Verlag 1927

van ZANDT, H.C. und PORTER, K.: Cit.bei F.Wassermann 1954. Über die derzeitige Kenntnis vom Feinbau und der Bildung der interzellulären Structuren des Bindegewebes. Verhdl.d.Anat.Ges., S.97-117 (1954)

ZAWISCH, C.: Die Morphogenese der Kollagenen Fibrille. Acta anat. 29, 143-208 (1957)



Schema 1:
Schematische Darstellung der Fibrillogenese nach SCHWARZ 1964.

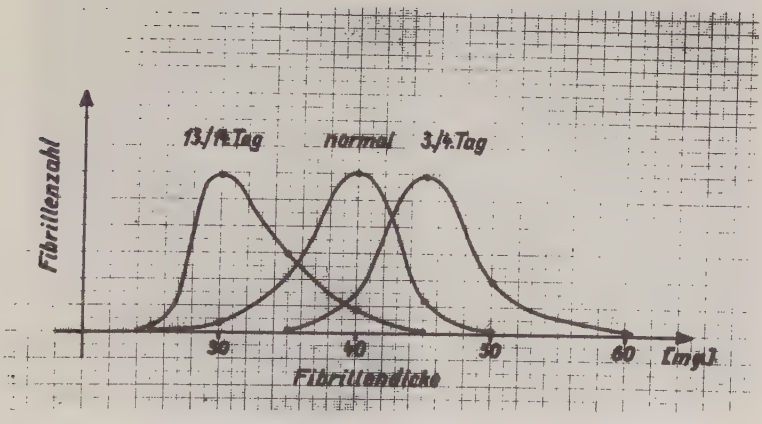


Diagramm 1:
Verteilungskurve der Fibrillendicken im Rattenuterus eines Normaltieres, am 3. bis 4. und am 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft. Für jedes Stadium wurden 200 Fibrillen gemessen.

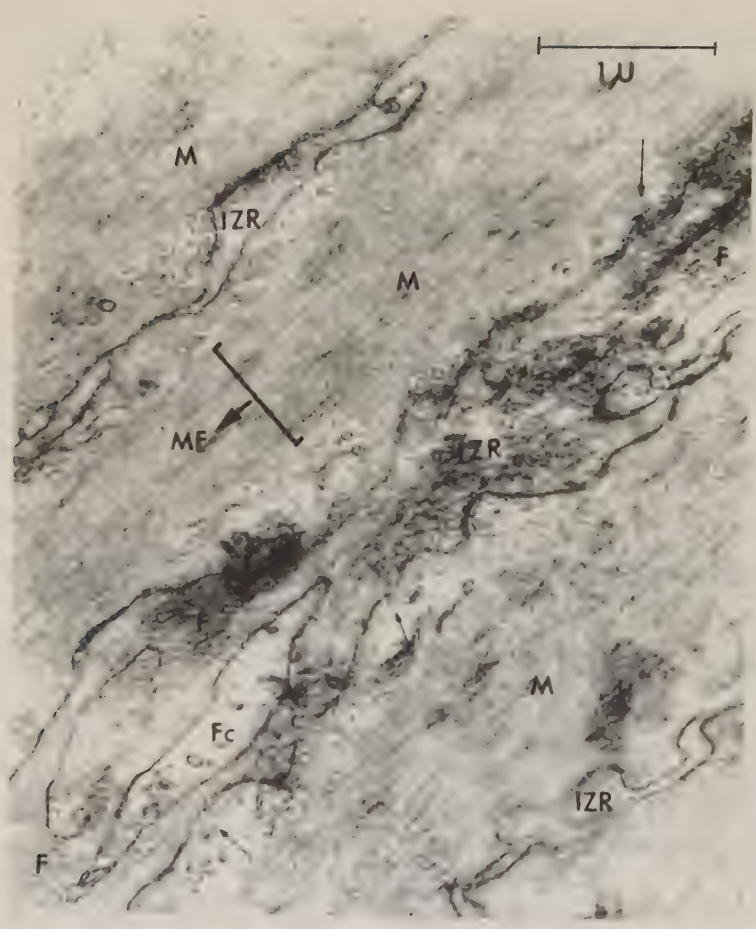


Abb.1:
Teile von Muskelzellen (M) aus dem Myometrium eines Rattenuterus im Oestrus mit Myofilamenten(MF). Unterschiedlich weite Interzellularraume (IZR) mit kollagenen Fibrillen (F). Die Zellmembran der Muskelzellen zeigt deutliche Vesikulationsvorgänge (↑). Fc=Fibrocytenfortsätze.
Vergrößerung: 1:35000

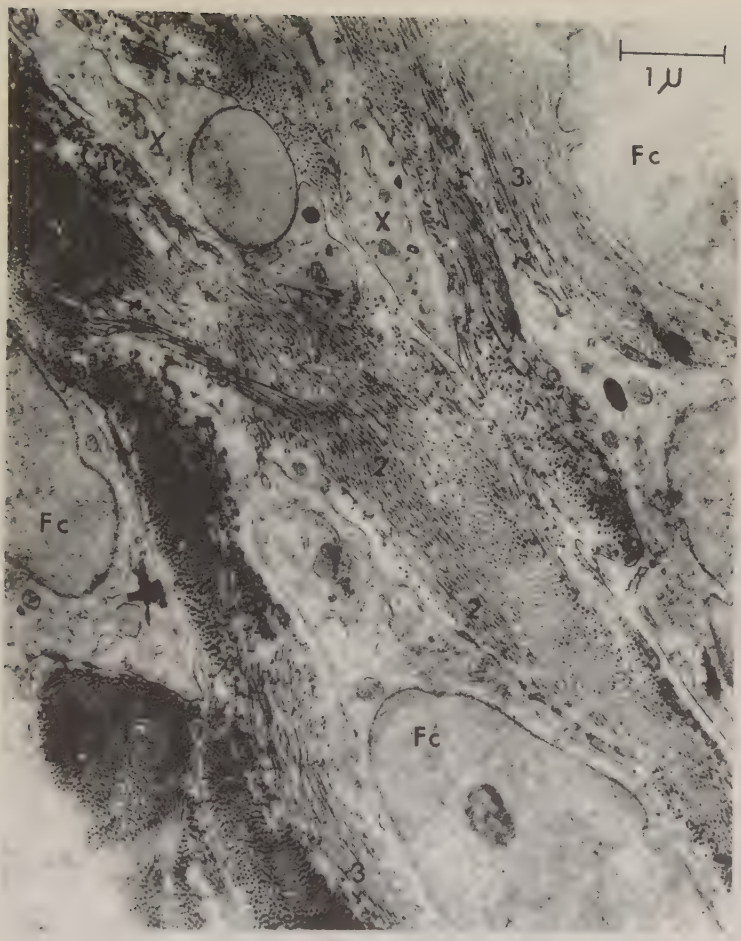


Abb.2:
Myometrium eines Rattenuterus im Oestrus. Ausschnitt aus einem breiten Bindegewebsraum zwischen glatten Muskelbündeln mit Kollagenfibrillen im Quer-(1), Schräg-(2) oder Längsschnitt (3). Bipolare Fibrocyten(Fc) mit wenig Zellorganellen. Zahlreiche Fibrocytenfortsätze(x).
Vergrößerung: 1:21000

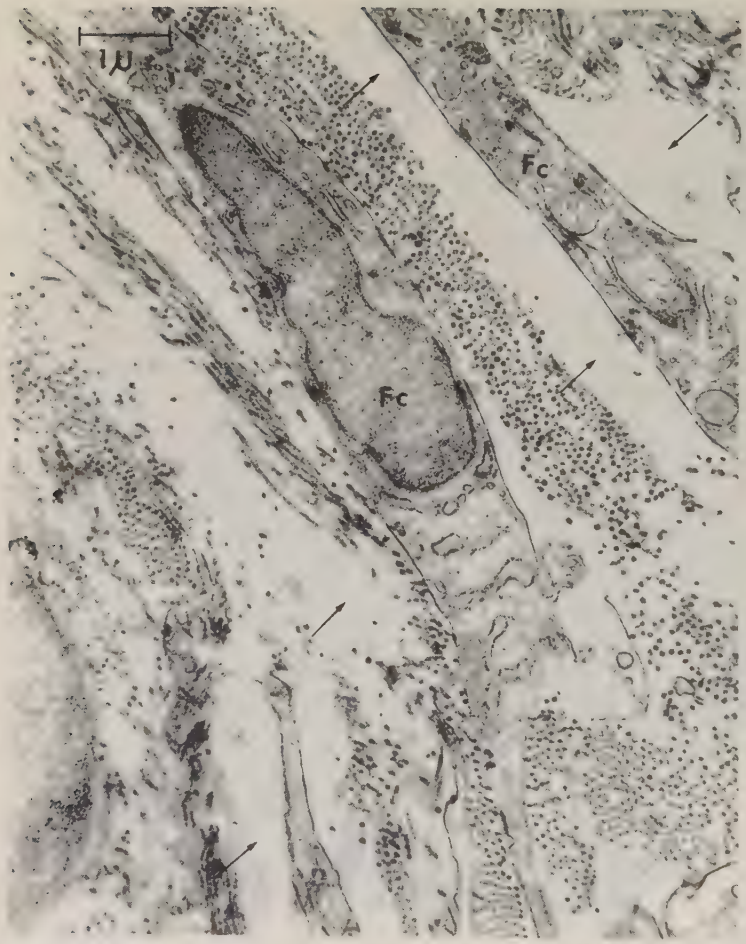


Abb.3:
Myometrium eines Rattenuterus am 3. bis 4. Tag der Schwangerschaft. Ausschnitt aus einem breiten Bindegewebsraum zwischen glatten Muskelbündeln mit typischen Fibrocyten(Fc). Verbreiterung der fibrillenfreien Räume (↑).
Vergrößerung: 1:18000

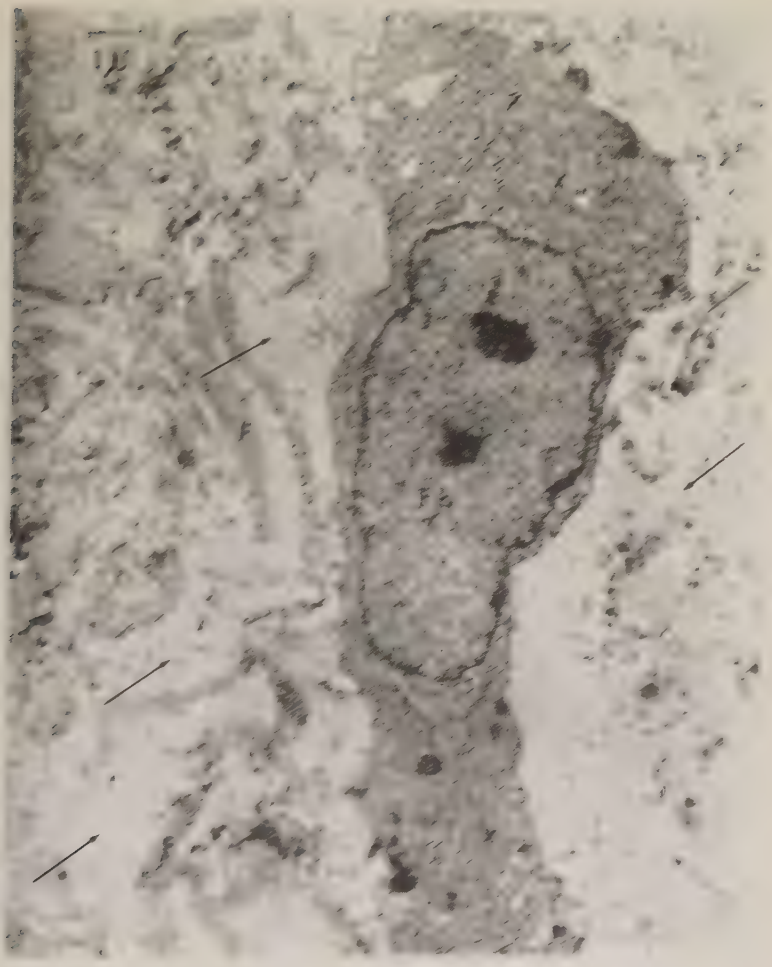


Abb. 6:
Elektronenoptische Aufnahme eines Schnittpräparates von Myxomazellen eines Fibrosarkoms am 7. Tag p.i. Deutlich sind die Zellmembranen (Pfeile) und die Kernmembranen (Doppelpfeile) zu erkennen. Im Zytoplasma sind endoplasmatisches Retikulum (ER) und Golgi-Apparat (G) gut erhalten. Mitochondrien (M) und Ribosomen (R) sind ebenfalls gut erhalten. Im Kern (K) sind Kernkörperchen (KK) und Chromatin (C) zu erkennen. Vergrößerung: 11000:1

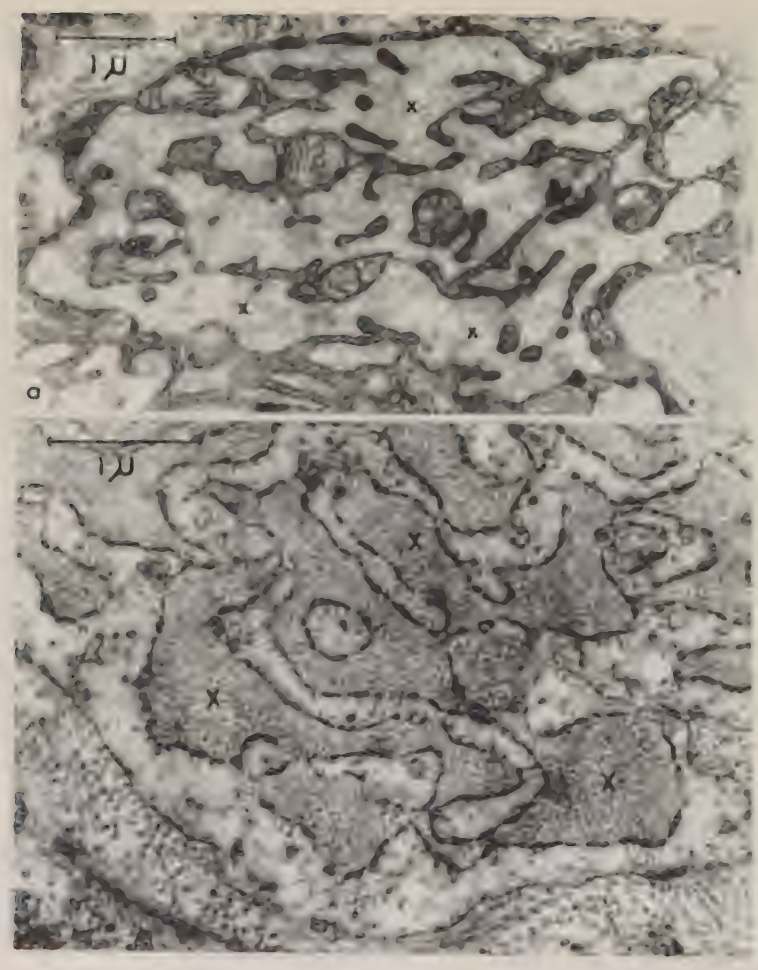


Abb.5:
Teile von Fibroblasten im Myometrium des Rattenuterus am 12. bis 13. Tag der Schwangerschaft. Stark erweitertes endoplasmatisches Retikulum mit einem feingranulären oder feinfädigen Inhalt (X).
Vergrößerung: a) 1:24000
b) 1:30000

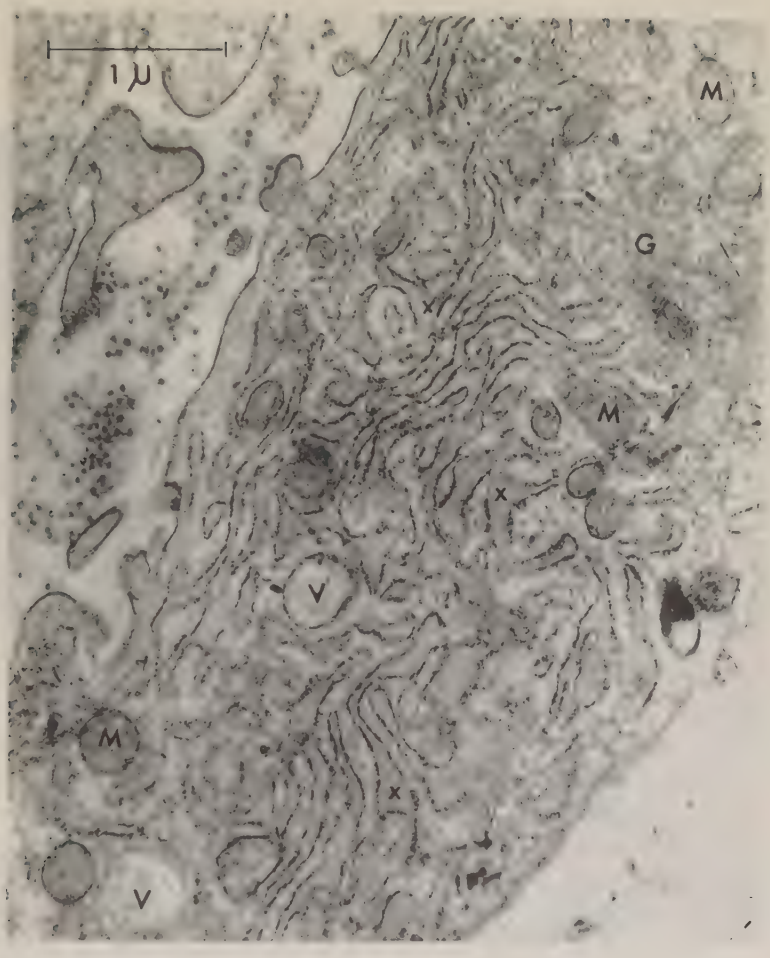


Abb.6:
Teil eines Fibroblasten aus dem Myometrium eines Rattenuterus am 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft mit zahlreichen Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums (X), Mitochondrien (M), Vesikeln und Vakuolen (V) und einem großen Golgiapparat (G).
Vergrößerung: 1:35000

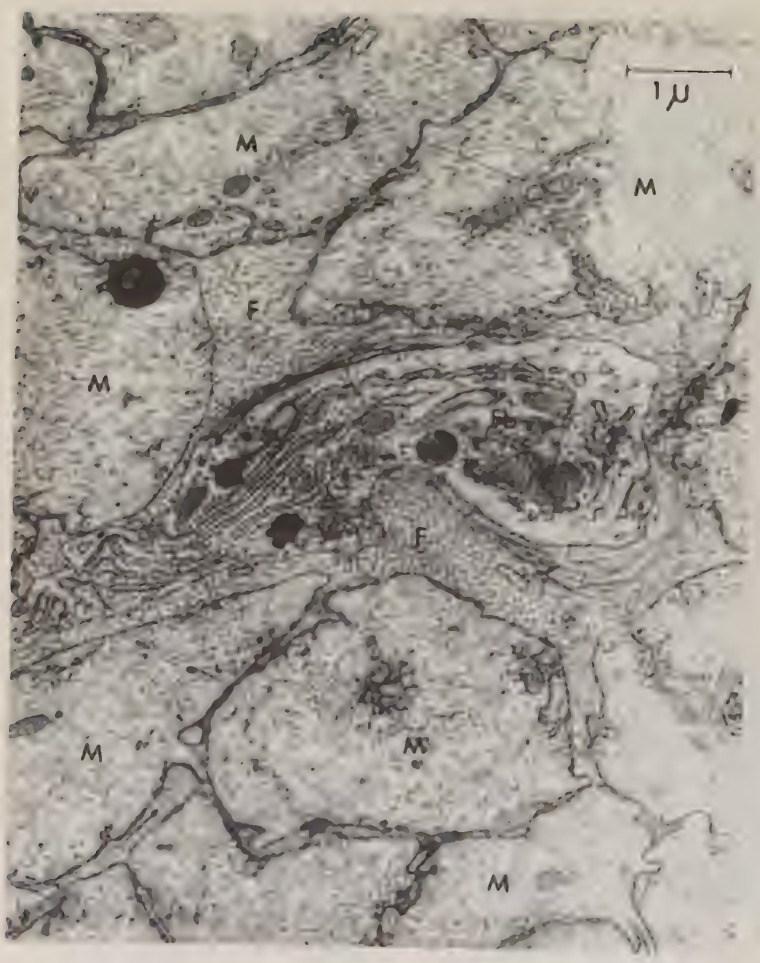


Abb.7:
Glatte Muskelzellen im Querschnitt und Teil eines Fibroblasten (Fb) aus dem Mycmetrium eines Rattenuterus am 3. bis 4. Tag der Schwangerschaft. Keine Erweiterung der engen Bindegewebsspalten (↑) zwischen den Muskelzellen (M). Lockere Packung der Myofilamente. F=kollagene Fibrillen.
Vergrößerung: 1:21000

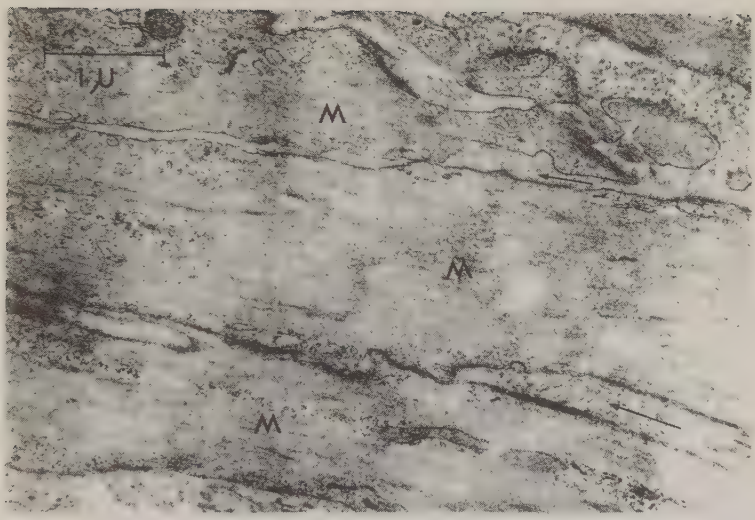


Abb.8:
Glatte Muskelzellen (M) im Längsschnitt aus dem Myometrium eines Rattenuterus am 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft. Keine Erweiterung der engen Bindegewebsspalten (↑) zwischen den Muskelzellen.
Vergrößerung: 1:24000

Abb.9:
Glatte Muskelzellen (M) und Fibroblastenfortsätze (Fb) mit stark ausgeprägtem endoplasmatischem Retikulum aus dem Myometrium eines Rattenuterus am 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft. Im Interzellularraum sowohl große fibrillenfreie Räume (◊) als auch deutliche Bündelung der Fibrillen (X).
Vergrößerung: 1:17500

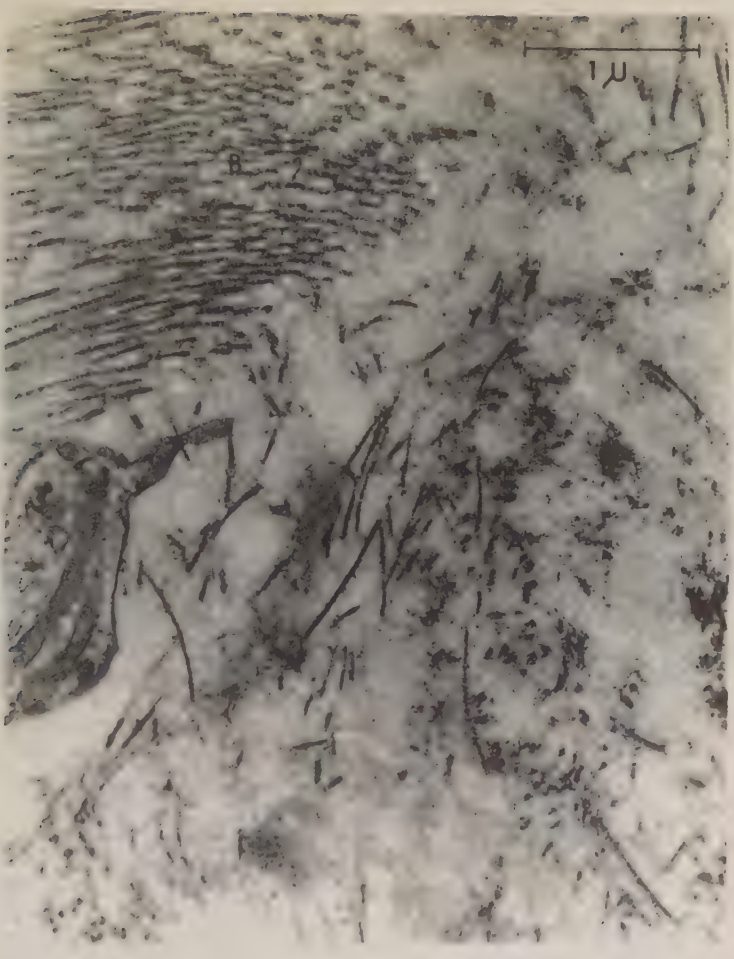


Abb.10:
Bindegewebiger Interzellularraum aus dem Myometrium des Rattenuterus am 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft. Kollagene Fibrillen vereinzelt mit unregelmäßigem Verlauf (A) oder gebündelt (B). Vergrößerung: 1:35000

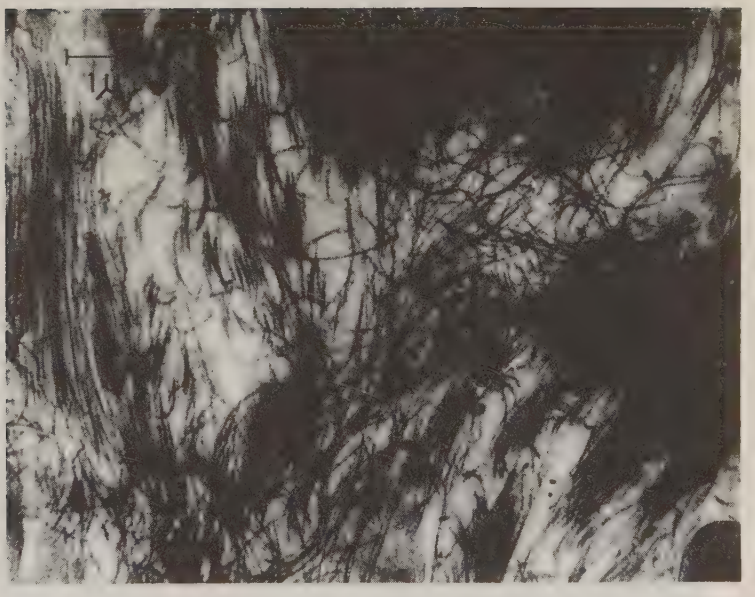


Abb.11:
Bindegewebiger Interzellularraum aus dem Myometrium des Rattenuterus am 13. bis 14. Tag der Schwangerschaft. Neben Fibrillenbündeln zahlreiche Einzelfibrillen mit unregelmäßigem Verlauf.
Vergrößerung: 1:18000

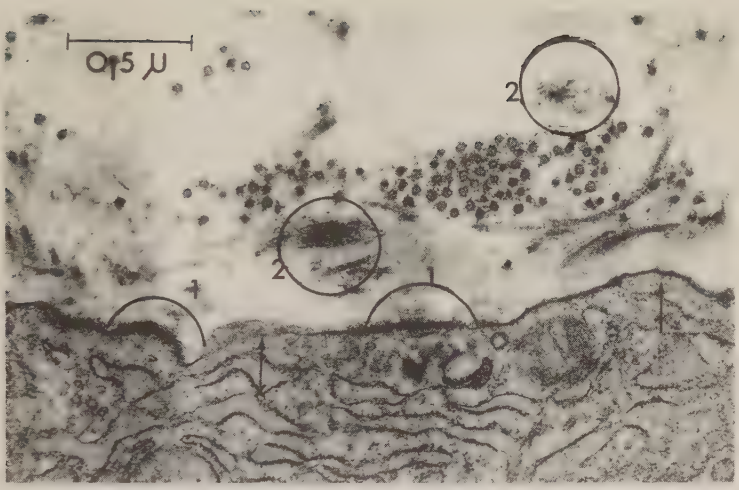


Abb.12:
Randteil eines Fibroblasten. Zellmembran senkrecht (↑) oder schräg (↕) geschnitten. Feingranuläres oder feinfädiges Material der Zellmembran angelagert (1) oder frei im Interzellularraum (2). Typische kollagene Fibrillen im Quer- und Längsschnitt.
Vergrößerung: 1:49000

Ich danke Herrn Professor Dr. med.
Willy Schwarz für das Entgegenkommen
und für die Überlassung des Themas.

Herrn Privatdozent Dr. med. Hans-
Joachim Merker danke ich für wert-
volle Hinweise bei der Durchführung
der experimentellen Arbeit und für
viele wichtige Anregungen.

Lebenslauf

Ich, Renate Leese, wurde am 3.11.1936 als Tochter des Oberpostsekretärs Max Leese und dessen Ehefrau Ella Leese geb. Lanto in Perleberg geboren. 1943 kam ich auf die Perleberger Mädchengrundschule. Mein Vater fiel am 1.Mai 1945 bei Berlin. Nach achtjährigem Schulbesuch kam ich 1951 auf die Perleberger Goethe-Oberschule und legte dort 1955 das Abitur ab. Im gleichen Jahr ging ich nach Westberlin und nahm dort an dem Sonderlehrgang für Ost-Abiturienten an der Freiherr vom Stein - Schule teil. 1956 wurde mir abermals das Abitur bescheinigt. Seit Oktober des gleichen Jahres arbeitete ich ein Jahr bei der Firma Siemens als Praktikantin in einem chemo-technologischen Labor. Im Winter 1957 begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und bestand im März 1959 das Vorphysikum. Da ich während meiner Schulausbildung nie Lateinunterricht hatte, legte ich 1960 das "Kleine Latinum" an der Albrecht-Dürer-Schule in Berlin-Neukölln ab.

Im April 1961 bestand ich das Physikum und im April 1965 das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin. Vom Juni 1965 bis Ende April 1966 war ich als Medizinalassistentin an der Forschungsabteilung für Elektronenmikroskopie der Freien Universität Berlin bei Herrn Professor Dr. med. Willy Schwarz und arbeitete dort an meiner Dissertation. Im Juni dieses Jahres möchte ich meine Medizinalassistentenzeit in Süddeutschland fortsetzen.